ANÁLISIS DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CRÍTICO



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

# ANÁLISIS DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CRÍTICO

TESIS DOCTORAL

PABLO GARCÍA OLIVARES
MADRID, 2014

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

## TESIS DOCTORAL

# Análisis de la profilaxis de la enfermedad tromboencefálica venosa en el paciente crítico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Pablo García Olivares**

Directores

**Jesús Millán Núñez-Cortés**
**Juan Carlos Sotillo Díaz**
**José Peral Gutiérrez de Ceballos**

**Madrid, 2018**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA INTERNA

# ANÁLISIS DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CRÍTICO

**TESIS DOCTORAL**

**PABLO GARCÍA OLIVARES**
**MADRID, 2014**

# ANÁLISIS DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Tesis doctoral realizada por **PABLO GARCÍA OLIVARES** para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

Directores:

**Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés.**

Catedrático de Medicina.

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

**Juan Carlos Sotillo Díaz**

Doctor en Medicina

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

**José Peral Gutiérrez de Ceballos**

Doctor en Medicina

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

MADRID, 2014

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Pabellón I. 1ª planta
Universidad Complutense
28040 Madrid

Jesús Millán Núñez-Cortés, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense, Juan Carlos Sotillo Diaz, Doctor en Medicina, y José Peral Gutierrez de Ceballos, Doctor en Medicina,

CERTIFICAN:

Que Don Pablo García Olivares ha realizado bajo su Dirección el trabajo de investigación titulado "Análisis de la Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en el Paciente Crítico".

Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, y se muestran conformes con su presentación a tal fín.

Madrid, quince de septiembre de dos mil catorce

# AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Jesús Millán** por creer en mi proyecto y haber aceptado dirigir esta Tesis, su orientación y ayuda han sido imprescindibles.

A **Carlos Sotillo** y **José Peral**, mis compañeros, amigos y finalmente co-directores de Tesis, su apoyo constante me ha permitido poner el punto y final.

Al **Dr. José Eugenio Guerrero**, por compartir conmigo este trabajo y por brindarme la posibilidad de continuar con mi actividad profesional.

A **Ana** y **Dennis**, por su colaboración, por disponer de su tiempo y por su gran aportación a esta causa.

A **Mª Jesús** por haber creído en que todo esto sería útil, sobre todo para los pacientes.

A todos y cada uno de mis compañeros, por dejarme tantos y tantos ratos libres para poder concluir este proyecto.

A **Juana**, mi mujer, mi compañera de siempre; a **Paula** y **Mariola**, mis hijas, por ser los faros que dan luz y guían mi vida.

Al resto de mi familia y especialmente a **mis padres**, por inculcarme los valores necesarios para intentar superarme cada día, nunca podré devolverles todo lo que han hecho por mí a lo largo de mi vida.

# ÍNDICE

# ÍNDICE

# ABREVIATURAS

**ACCP**: American College of Chest Physicians.

**Ac Cr:** Aclaramiento de creatinina.

**APACHE II**: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

**APTT:** Activated Partial Thromboplastin Time.

**CRD-e**: Cuaderno de recogida de datos electrónico.

**ETEV:** Enfermedad tromboembólica venosa

**EP:** Embolismo pulmonar

**GRADE:** Grade of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation.

**HBPM:** Heparina de bajo peso molecular.

**HNF**: Heparina no fraccionada.

**HR:** Hazard ratio.

**IC:** Intervalo de confianza

**IMC:** Índice de masa corporal.

**INR:** International Normalized Ratio.

**MCG**: Medias de compresión graduadas.

**NYHA**: New York Heart Association.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**OR:** Odds ratio.

**SCNI:** Sistema de compresión neumática intermitente.

**SEMICYUC:** Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

**SOFA:** Sepsis-related Organ Failure Assessment.

**TAC:** Tomografía axial computerizada.

**TVP**: Trombosis venosa profunda.

**UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos

**RR:** Riesgo relativo.

**RIC:** Rango intercuartílico.

.

# SUMMARY


## ANAYSIS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE PROPHYLAXIS IN CRITICAL PATIENTS

### Introduction

Venous thromboembolic disease (VTE), including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is currently the main preventable complication in hospitalized patients. Although its incidence has decreased after the introduction of routine VTE prophylactic measures, it remains a common clinical entity in critically ill patients.

For over 20 years, the American College of Chest Physicians (ACCP) has been regularly publishing guidance on VTE prophylaxis. However, the first guidelines including specific recommendations for critically ill patients are relatively recent. In general, these recommendations include the use of pharmacological prophylaxis as the main preventive measure, leaving mechanical prophylaxis for patients at high risk of bleeding.

The appropriate prescription of thromboprophylaxis can improve VTE prevention and has been proposed as a cost-effective strategy. It has also been considered as an indicator of both health care quality and patient safety. However, recent epidemiological studies show a poor implementation of the prophylactic measures proposed in the guidelines.

Little data regarding compliance with VTE prophylaxis recommendations in critically ill patients are available in Spain. The purpose of this study was to describe the VTE prophylactic measures actually used, as well as to determine if their use was appropriate in accordance with ACCP 2012 guidelines.

## Hypothesis

Our hypothesis is based on that probably a poor implementation of VTE prophylactic measures recommended for critically ill patients, observed in other epidemiological studies, may be occurring in Spain.

Following the identification of factors associated with this non-compliance we intend to establish a strategy for the improvement of prophylaxis based mainly on two aspects: better identifying patients at risk and to establish a management protocol for prophylaxis in critically-ill patient.

## Material and Methods

The following is an epidemiological, cross-sectional and multicenter study. Through an electronic questionnaire, we carried out a single day point prevalence study on the VTE prophylactic measures used in several critical care units in Spain.

The primary objective of the study was to describe and analyze the VTE prophylactic measures used in patients and to contrast if its use was appropriate, based in the recommendations proposed by the American College of Chest Physicians published in 2012 (ACCP 2012).

*Inclusion criteria*: patients over 18 years old admitted to units at 10:00 a.m. on the survey day.

*Exclusion criteria:* patients receiving any type of anticoagulation or with a diagnosis of VTE disease.

*Collected data*:

1. Units' data: number of beds, number of patients admitted with systemic anticoagulation or VTE disease, as well as the use of some VTE prophylaxis protocol within the unit.

2. Patients' data: epidemiologic data, reason for admission (medical, surgical or major trauma pathologies), specific data related to their stay in the unit (disease severity, mechanical ventilation, vasopressor drugs), risk factors for VTE and risk factors for bleeding, as well as the VTE prophylactic measures actually used: pharmacological (low-dose unfractionated heparin (LDUH), low-molecular-weight heparin (LMWH) and others); mechanical (intermittent pneumatic compression (IPC) and graduated compression stocking (GCS)), and combined (pharmacological and mechanical measures simultaneously).

*Risk stratification for VTE:* in the absence of VTE risk scores for critically ill patients, we performed a risk stratification based on the algorithm proposed by Laport and Mismetti to which the modified risk assessment proposed by Caprini has added. Three groups of patients were established: low risk, moderate–high risk and very high-risk patients.

*Risk for bleeding*: the patients were considered at high risk for bleeding if they had either multiple risk factors (Bleeding Risk Score > 7) according to IMPROVE study.

*Contraindications to pharmacological prophylaxis:* the following clinical situations were considered as contraindications: active gastroduodenal ulcer, bleeding on admission, intracranial haemorrhage, major surgery, major trauma, platelet count ≤ 50.000 $mm^3$ and severe coagulopathy (aPTT ratio or INR > 2).

*Contraindications to mechanical prophylaxis*: the following clinical situations were considered as contraindications: dermatitis, ulcers, edema and severe peripheral vascular disease.

*Adequate prophylaxis consideration*: this was based on ACCP 2012 recommendations.

*Statistical analysis*: the continuous data were reported as means ± sd or median with interquartile range and categorical data as percentages. Univariable analysis was

performed using Chi-square test for categorical data and Student *t*-test or Mann-Whitney U test for continuous data. Multivariable logistic regression was used to estimate the association between the different factors and adequate prophylaxis.

This study was approved in June 2013 by the Ethical Committee of clinical research of Gregorio Marañón University Hospital, who didn´t consider necessary to obtaining informed consent. The patients' anonymity was strictly maintained in e-CRF and in the corresponding database. Finally, on the 26th of June 2013 a single day point prevalence study on actual VTE prophylactic measures was carried out.

## Results

Seventy-three out of the eighty-three critical care units initially selected (88 %) participated in the study. Most of the units were medical-surgical (86%) and belonged to level III hospitals (72%). Only 35% (26 units) used a VTE prophylaxis protocol and 11% (8 units) reported the use of a VTE risk score.

A total of 972 patients were admitted on the survey day (median 12; IQR 6-17). One hundred and ninety-five patients (20%) were excluded: 174 (17.7%) were receiving anticoagulation and 23 (2.3%) had been diagnosed with VTE disease.

Seven hundred and seventy-seven patients were finally included; 62 % medical, 30 % surgical, and 7 % major trauma patients. It should be noted that 62% of patients (481/777) presented some medical pathology at admission; 23.6% (183/777) were receiving vasopressor therapy; 43% (333/777) required invasive mechanical ventilation, and 6.3% (43/777) required non-invasive mechanical ventilation. Median length of unit stay up to the survey date was 5 days (IQR 2-12).

The most common risk factors before unit admission were: immobility, age > 70 years and previous surgery; and during unit stay were: central venous catheter, immobility, mechanical ventilation with sedation, sepsis, acute heart failure and major surgery. The patients exhibited a median of four risk factors for thrombosis (IQR 3-6).

According to the VTE risk score proposed, 16 patients (2.1%) were at low risk, 115 (14.8%) at moderate-high risk and 646 (83.1%) at very high risk, including 362 (46%) of medical patients.

Two hundred patients (26%) were considered at high-risk for bleeding and 214 patients (27.5%) had pharmacological prophylaxis contraindications, mainly due to recent major surgery, thrombocytopenia and coagulopathy.

Overall, sixty-three percent of patients received pharmacological prophylaxis, 12% mechanical prophylaxis, 6% combined prophylaxis, and 19% did not receive any prophylactic measure.

Pharmacological prophylaxis was the most common prophylactic measure, as it was used in 78.3% (491/627) of the patients. Overall, pharmacological prophylaxis was administered to 92.5% (521/563) of the potentially suitable patients. LMWH was almost the only pharmacological agent used (97%, 477/491).

Mechanical prophylaxis was used in 15% of all patients (94/627), but only in 39% (82/214) of the potentially suitable patients, due to pharmacological prophylaxis contraindications. The most common form of mechanical prophylaxis was intermittent pneumatic compression (IPC), used in 77% of patients (105/136).

Combined prophylaxis was used in 6.7% of patients (42/627), mainly in major trauma patients (14%) and surgical patients (10%). The most common combination was an IPC device with a LMWH (80.5%). In patients at very high-risk for VTE only 9.5% (27/284) received this prophylactic modality, excluding medical patients, as its use in such patients is not currently recommended.

One hundred and fifty patients (19.3%) did not receive any prophylactic measure. The absence of prophylaxis was more frequent in medical patients (21.4%), than in surgical (16.7%) or major trauma (16.7%) patients. Note that 75% of patients without prophylaxis (117/150) had pharmacological prophylaxis contraindications.

According to the proposed VTE risk stratification (Table 1) and the ACCP 2012 recommendations, 23.3% (112/481) of medical patients, 71.3% (168/236) of surgical

patients and 70% (42/60) of major trauma patients were being administered an inadequate prophylaxis.

The protective factors associated with not receiving prophylaxis were: invasive mechanical ventilation (OR 0.51; 95% CI 0.31- 0.83), immobilization in bed ≥ 48 hours (OR 0.51; 95% CI 0.31-0.84), use of prophylaxis protocol (0.56; CI 95% 0.33-0.97) and use of any VTE risk score (OR 0.12; 95% CI 0.02-0.59); on the other hand, pharmacological prophylaxis contraindication (OR 24.51; 95% CI 14.83-40.51) was the only factor associated with an increase in the risk of not receiving any prophylaxis.

The same factors were identified in the analysis regarding those receiving inadequate prophylaxis. In addition, surgical and major trauma pathology (OR 11.09; 95% CI 7.63-16.12) was also factors associated with an increased risk of inappropriate prophylaxis.

## Conclusions

Most critically ill patients are at high or very high risk of VTE, but there is a low rate of appropriate prophylaxis. This fact was mainly associated with poor use of mechanical prophylaxis in patients with contraindications for pharmacological prophylaxis and an infrequent use of combined prophylaxis in surgical or major trauma patients at very high risk of ETEV.

The use of prophylaxis protocols and VTE risk scores were protective factors for inadequate prophylaxis, so the efforts to improve the identification of patients at risk as well as the implementation of appropriate prevention protocols should be enhanced.

# INTRODUCCIÓN

# INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es considerada actualmente una entidad clínica dinámica compuesta por dos procesos íntimamente relacionados entre sí: la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP).

Afecta cada año aproximadamente al 0,1% de la población general y en más del 60% de los casos está relacionada con la asistencia sanitaria, siendo considerada una de las enfermedades potencialmente prevenibles más frecuentes en los pacientes hospitalizados [1].

En España se ha estimado una tasa de incidencia anual de 154 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales dos terceras partes corresponderían a episodios de TVP [2]. En Europa anualmente se registran más de 1,5 millones de eventos tromboembólicos y casi una tercera parte de los mismos podría presentar un desenlace fatal [3].

Con una clínica frecuentemente asintomática, la ETEV presenta no solo una elevada mortalidad, hasta el 30% de la muertes hospitalarias podrían ser secundarias a fenómenos de EP, sino que asocia también una importante morbilidad por su posible evolución a síndrome postflebítico, hipertensión pulmonar severa y disfunción ventricular derecha con evolución posterior a Cor pulmonale [3].

Desde que Virchow hace casi dos siglos describió por primera vez la formación de trombos en la luz de los vasos venosos, se han identificado multitud de factores relacionados con el desarrollo de esta enfermedad.

Factores propios del individuo, como la edad o trastornos congénitos de la coagulación y factores adquiridos por diferentes situaciones clínicas, como la inmovilidad prolongada o el tratamiento quirúrgico, han sido relacionados con un mayor o menor riesgo para su aparición.

Por otro lado, cada vez se dispone de una mayor variedad de medidas de profilaxis que, actuando sobre estos factores, se han mostrado eficaces en la prevención de la ETEV.

Tanto las medidas de tipo farmacológico, que actúan a nivel de los factores de la coagulación, como las medidas de tipo mecánico, que impiden el enlentecimiento del flujo venoso y secundariamente el daño del endotelio de la pared vascular, han demostrado su utilidad en la prevención de eventos tromboembólicos.

Por tanto, conocer e identificar los factores de riesgo que presentan los pacientes hospitalizados y utilizar de manera adecuada las diferentes medidas de profilaxis de las que se dispone, son los dos pilares fundamentales para poder realizar una adecuada profilaxis primaria de la ETEV.

Tanto es así, que la creación e implementación en los hospitales de políticas específicas de prevención de ETEV, basándose en estos dos pilares, ha demostrado ser una medida coste-efectiva [4] siendo fuertemente recomendada por las sociedades científicas [5, 6].

Con la intención de optimizar la prevención de esta enfermedad y basándose en la evidencia que han ido aportando con el paso del tiempo los diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales realizados, dichas sociedades han promulgado directrices o guías de práctica clínica con recomendaciones de profilaxis para diferentes tipos de patologías y grupos de pacientes, entre ellos los pacientes críticos.

Desafortunadamente los estudios epidemiológicos realizados durante la última década han puesto de manifiesto una adhesión irregular a estas recomendaciones, comprometiendo los beneficios que se podrían obtener con una práctica adecuada de profilaxis.

Por todo lo expuesto, podríamos concluir que la ETEV sigue representando hoy en día un serio problema de salud por su incidencia, su elevada morbimortalidad y los grandes costes económicos que conlleva, a pesar de la instauración de políticas de prevención primaria a nivel hospitalario. Esta situación debería conducir a aumentar los

esfuerzos en mejorar tanto la identificación de los pacientes en riesgo, como la aplicación de protocolos de prevención adecuados.

# ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CRÍTICO: JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

## ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA

Como sucede en el conjunto de los pacientes hospitalizados, la ETEV se mantiene como una importante causa de morbimortalidad en los pacientes críticos, a pesar del mejor conocimiento de la enfermedad y de la introducción de las diferentes medidas de profilaxis que existen para su prevención en las unidades que los atienden [7].

La presencia de múltiples factores relacionados con esta complicación (enfermedades crónicas previas, gravedad de la patología que motiva el ingreso, utilización de ventilación mecánica, sedación e inmovilidad prolongada, procedimientos invasivos diagnóstico-terapéuticos, etc.) hacen que el paciente crítico presente un riesgo especialmente elevado para su desarrollo [8].

La diferente sensibilidad y especificidad de las pruebas que han sido utilizadas para su diagnóstico en los ensayos clínicos y estudios observacionales realizados en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos (UCI) (gammagrafía con fibrinógeno marcado con yodo radioactivo, flebografía, angio-TAC y ecografía simple o con técnica doppler) hacen difícil conocer cuál es la verdadera incidencia de ETEV en este grupo de pacientes que, por otra parte, puede ser variable en función de las diferentes patologías principales que pueden presentar.

Attia J et al. [9] en el año 2001, tras una revisión sistemática de los estudios realizados en pacientes ingresados en UCI, confirmaron una incidencia de TVP del 30% en los pacientes con patología médica o quirúrgica general que no recibían ninguna medida de profilaxis. Esta incidencia aumentaba hasta el 50% en los pacientes con patología neuroquirúrgica y al 60% en aquellos que presentaban politraumatismo.

Geerts W et al. [1], en la séptima conferencia de consenso del American College of Chest Physicians (ACCP) del año 2004, después de revisar y analizar los estudios prospectivos realizados en UCI, confirmaron una incidencia de TVP que oscilaba entre el 13% y el 31% en los pacientes con patología médica que no recibían profilaxis.

Las propias características clínicas de la enfermedad, con mucha frecuencia poco sintomática y de evolución silente, así como las características particulares de los pacientes críticos, a menudo con fármacos sedantes que les impide expresar síntomas, hacen que una gran parte de los eventos tromboembólicos que se producen pasen desapercibidos y no sean diagnosticados [10]. Se ha llegado a estimar que entre el 10% y el 100% de las TVP diagnosticadas mediante ecografía del sistema venoso profundo no tenían sospecha clínica previa [8].

En consonancia con los datos anteriores, se ha demostrado embolismo pulmonar en el 7-27% de las necropsias realizadas en pacientes fallecidos en las UCIs por cualquier causa, habiendo tenido sospecha clínica previa de este posible evento en tan solo el 30% de los casos [7].

La utilización rutinaria de las diferentes medidas de profilaxis parece haber conseguido disminuir la incidencia de ETEV en este grupo de pacientes. No obstante, ésta sigue manteniendo una incuestionable relevancia como lo demuestra el hecho de que en los ensayos clínicos realizados más recientemente entre el 5% y el 10% de los pacientes tratados con profilaxis farmacológica presentaba ETEV, principalmente TVP [8, 11, 12].

Estos datos han sido refrendados por los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo de reciente publicación en el cual, tras revisar 600 autopsias de pacientes críticos que recibían profilaxis antitrombótica, la incidencia global de EP fue del 14,3%. De aquellos pacientes sin sospecha clínica de EP y con diagnóstico positivo en la autopsia (12% del total), ésta fue considerada la causa principal de la muerte en el 45% de los casos [13].

Todo lo expuesto pone de manifiesto que actualmente en los pacientes críticos se mantiene una incidencia de ETEV considerable, aún cuando las medidas de profilaxis para su prevención han sido incluidas de manera rutinaria en las unidades donde ingresan, principalmente UCIs. Además, con su poca expresividad clínica, pasa frecuentemente desapercibida siendo infradiagnosticada y probablemente infravalorada en un gran número de ocasiones, lo que podría ser uno de los principales motivos de que

continúe siendo una importante causa de muerte insospechada en este grupo de pacientes.

La relevancia que se otorga a la ETEV y más concretamente a su prevención en el ámbito de los cuidados intensivos queda bien reflejada en las directrices propuestas por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), que ha considerado la utilización adecuada de medidas de profilaxis uno de los indicadores de calidad con especial relevancia de las UCIs [14].

Por último, y no por ello menos importante, hacer referencia al auge que está cobrando en los últimos años la seguridad de los pacientes hospitalizados, es decir la cultura de seguridad, considerada un componente clave de la calidad asistencial, y cuya finalidad es ofrecer una asistencia sanitaria segura, efectiva y eficiente.

Basado en el Programa de Seguridad del Paciente propuesto por la OMS (Organización Mundial de la Salud), desde el año 2005 se viene desarrollando por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad de España, un Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (estrategia número 8) cuyo objetivo principal es mejorar la seguridad de los pacientes atendidos en sus centros sanitarios.

En el ámbito de las unidades de cuidados intensivos este plan ha conducido a la puesta en marcha de importantes iniciativas para mejorar la seguridad de los pacientes críticos como son, entre otras, los proyectos "Bacteriemia zero" y "Neumonía zero", en un intento de reducir al máximo la incidencia de estas dos importantes complicaciones infecciosas.

En este sentido, la ETEV, considerada como una de las principales complicaciones prevenibles que afecta a los pacientes hospitalizados y por ello a los pacientes críticos, podría y probablemente debería ser considerada como un evento adverso más e incluirse en el contexto general de seguridad del paciente.

Por tanto, tal vez en un futuro sería necesario el desarrollo de estrategias eficaces para su control a través de algún proyecto similar al propuesto para las bacteriemias relacionadas con catéter (proyecto "Bacteriemia zero") y las neumonías asociadas a

ventilación mecánica (proyecto "Neumonía zero"), con el objetivo prioritario de llegar a reducir a su mínima expresión la incidencia de ETEV.

## FACTORES DE RIESGO DE ETEV

Fue Virchow en 1856 el primero en exponer las circunstancias fundamentales que favorecían la formación de un trombo en la luz de las venas, con el consiguiente desarrollo de la trombosis venosa profunda.

El enlentecimiento del flujo sanguíneo, la lesión en el endotelio de las paredes de las venas y la presencia "in situ" de sustancias con capacidad procoagulante, forman parte de la conocida como "tríada de Virchow", que ha persistido hasta nuestros días como la base fisiopatológica de la ETEV.

Tanto clínica, como experimentalmente, se ha comprobado que se necesitan al menos dos de ellas para el desarrollo del trombo, siendo la disminución en el flujo sanguíneo venoso el componente principal.

A lo largo de los años se han ido identificado múltiples factores que predisponen al desarrollo de ETEV en los pacientes hospitalizados. Como ya comentamos en la introducción, estos factores pueden ser inherentes al propio individuo o adquiridos por su ingreso en los hospitales, siendo éstos últimos los que más predominan.

Diferentes estudios epidemiológicos prospectivos y multicéntricos con gran número de pacientes analizados, como el estudio IMPROVE (Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: Findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) [15] y el estudio ENDORSE (Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross sectional study) [16] han ido aportando datos importantes sobre la frecuencia de presentación de los principales factores de riesgo que afectan a los pacientes hospitalizados (Tabla 1).

**Tabla 1. Factores de riesgo generales de Enfermedad tromboembólica venosa.**

| Factores de riesgo individuales | Factores de riesgo relacionados con hospitalización |
|---|---|
| Edad mayor de 75 años | Movilidad reducida |
| Enfermedad tromboembólica venosa previa | Cirugía ortopédica |
| Trombofilia | Cirugía general mayor |
| Insuficiencia venosa crónica / Varices | Politraumatismo |
| Obesidad mórbida | Insuficiencia cardiaca descompensada |
| Embarazo / Anticonceptivos orales/ Tratamiento hormonal sustitutivo | Insuficiencia respiratória aguda |
| Enfermedad pulmonar crónica | Accidente cerebral vascular agudo |
| Insuficiencia cardiaca crónica | Sepsis |
| Cáncer activo | |
| Cirugía previa (menor a 1 mes) | |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | |
| Enfermedad reumática activa | |

En un intento de valorar el riesgo e individualizar la o las medidas de profilaxis a utilizar, y dado que varios factores pueden coexistir en un mismo paciente, se han intentado crear escalas que permitieran estratificar el riesgo de cada paciente con el fin de utilizar la medida de profilaxis más adecuada.

Así, se han propuesto diferentes escalas como la escala de Padua [17] para ser utilizada en el paciente con patología médica, la escala de Caprini [18] para el paciente con patología quirúrgica o la escala RAP [19, 20] para el paciente con politraumatismo.

Aunque ninguna de ellas ha sido suficientemente validada, sí que son frecuentemente utilizadas.

Debido a las características inherentes y peculiaridades propias de las unidades que atienden a los pacientes críticos, se ha ido identificando otra serie de factores asociados con el desarrollo de ETEV específicos de este grupo de pacientes [8, 21] (Tabla 2).

**Tabla 2. Factores de riesgo de Enfermedad tromboembólica venosa específicos de los pacientes críticos.**

| |
|---|
| Ventilación mecánica |
| Sedación |
| Relajación muscular |
| Fármacos vasopresores |
| Catéter venoso central |
| Politransfusiones |
| Depuración extrarrenal |

Incluso la propia estancia en este tipo de unidades, con las implicaciones que esto supone, ha sido considerada en los estudios epidemiológicos generales un factor de riesgo de ETEV [15, 16].

Sin embargo, a diferencia del paciente con patología médica aguda convencional, con patología quirúrgica o con politraumatismo, hasta la fecha no se ha establecido ninguna escala para valorar el riesgo de ETEV en el paciente crítico.

Las escalas de riesgo utilizadas en los pacientes anteriormente mencionados no incluyen ninguno de los factores de riesgo específicos de este grupo de pacientes y por ello parece poco probable que puedan estratificar correctamente su riesgo.

A falta de un estudio epidemiológico multicéntrico, con tamaño muestral adecuado, la creación de una escala que estratifique correctamente el riesgo de los pacientes críticos parece complicado, debido principalmente a la diferente fuerza de asociación (Odds ratio) de los factores vinculados con la ETEV aportados por los ensayos clínicos existentes [22-24].

En resumen, en el paciente crítico coexisten un importante número de factores de riesgo, tanto generales como específicos, que le confieren una especial predisposición a desarrollar ETEV. La imposibilidad de estratificar a estos pacientes en función de su riesgo, debido a la ausencia de alguna escala, dificulta la elección de las medidas de profilaxis más óptimas a utilizar. Añadido a este problema, el uso de cualquiera de las escalas propuestas para otros grupos de pacientes podría condicionar una infravaloración del riesgo real que presentan los pacientes críticos.

## MEDIDAS DE PROFILAXIS DE ETEV

Cada vez se dispone de una mayor variedad de medidas de profilaxis que, actuando sobre alguno o varios de los tres factores que favorecen la formación del trombo y que componen la triada de Virchow, se han mostrado eficaces en la prevención de la ETEV [25-27] (Tabla 3).

En el paciente crítico, las medidas que han sido testadas y que se utilizan de manera habitual son la heparina no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM), como medidas de profilaxis farmacológica, y las medias de compresión graduada (MCG) y los sistemas de compresión neumática intermitente (SCNI), como medidas de profilaxis mecánica [28, 29].

Los nuevos grupos de fármacos introducidos recientemente, como los inhibidores del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina (factor IIa), no han sido testados en el paciente crítico. No obstante, estos fármacos no han demostrado superioridad en la prevención de la ETEV sobre las diferentes heparinas en el paciente con patología médica o quirúrgica, excepto en aquellos sometidos a cirugía ortopédica y más concretamente aquellos sometidos a artroplastia de rodilla o cadera [30].

Los dos únicos ensayos clínicos realizados específicamente en pacientes críticos en los que se testó el posible beneficio de la profilaxis farmacológica, tanto la HNF [31] como la HBPM (nadroparina) [32], demostraron una reducción en la incidencia de TVP. Este beneficio ha sido confirmado posteriormente en diferentes estudios de cohortes prospectivos realizados en unidades de cuidados intensivos [33-35].

Otros tres ensayos clínicos han intentando discernir cual de los dos tipos de heparina, HNF o HBPM, pudiera ser más beneficioso, sin que se obtuvieran resultados concluyentes [36, 37], si exceptuamos la reducción del riesgo de EP en los pacientes tratados con dalteparina (HBPM), demostrado en el estudio más recientemente publicado por Cook et al. en el año 2011 [12].

**Tabla 3. Medidas de profilaxis utilizadas en el paciente crítico y su mecanismo principal de acción.**

| Medida de profilaxis | Mecanismo de acción |
|---|---|
| **Profilaxis farmacológica** | |
| **Heparina no fraccionada (HNF)** | Formación de complejos con anti-trombina potenciando la inhibición de trombina (factor IIa) y del factor anti-Xa. También produce inhibición de los factores XIIa, XIa y IXa [25]. |
| **Heparina de bajo peso molecular (HBPM)** | Actividad factor anti-Xa y anti-IIa (anti-trombina) [25]. |
| **Profilaxis mecánica** | |
| **Medias de compresión graduada (MCG)** | Aumento del flujo venoso y disminución del daño endotelial [26]. |
| **Sistema de compresión neumática intermitente (SCNI)** | Aumento del flujo venoso, reducción del daño endotelial vascular, actividad fibrinolítica y antitrombótica [27]. |

El uso de medidas mecánicas de profilaxis se ha presentado como una opción interesante para ser utilizada en aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado de hemorragia o cualquier otra contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica.

La evidencia del beneficio de la utilización de esta modalidad de profilaxis en los pacientes críticos es limitada. En el único estudio prospectivo, aleatorizado, realizado en pacientes con patología médica se demostró una reducción de la incidencia de TVP (OR 0.20; IC 95% 0.06-0.65) y de EP (OR 0.06; IC 95% 0.00-11.00), con una tendencia no significativa a la reducción en la mortalidad, cuando se utilizaba un SCNI [38].

En el *paciente neurocrítico* la utilización de MCG y de SCNI solos o asociados, disminuyeron entre un 10% y un 40% el riesgo de ETEV en pacientes sometidos a cirugía por neoplasia intracraneal [39, 40]. De la misma manera, en el ensayo clínico realizado por Lacut K et al. en el año 2005, la utilización de profilaxis mecánica redujo la incidencia de TVP en pacientes con hemorragia cerebral espontánea (RR 0.29; IC 95% 0.08-1.00) [41]. Por último, un meta-análisis realizado por Collen et al. en pacientes neuroquirúrgicos puso de manifiesto una reducción de la incidencia de TVP en los pacientes tratados con SCNI (RR 0.41; IC 95% 0.21-0.78) [42].

En otros subgrupos de pacientes, íntimamente relacionados con el paciente crítico, como los sometidos a cirugía general mayor o con politraumatismo existe una evidencia más consistente del beneficio de la utilización de los sistemas mecánicos de profilaxis.

En *pacientes sometidos a cirugía mayor* (cirugías complicadas y con actos quirúrgicos prolongados), la revisión sistemática de la literatura y posterior meta-análisis realizado en el año 2005 por Roderick et al. se demostró una reducción del riesgo de ETEV del 60% en los pacientes tratados con MCG o SCNI (reducción de la Odds del 63%, IC 95% 57%-69%) [43].

En la misma dirección, el meta-análisis realizado por Barrera et al. en el año 2013 sobre *pacientes con politraumatismo* puso de manifiesto un claro beneficio con la utilización de esta modalidad de profilaxis, reduciendo a la mitad el riesgo de TVP (OR 0.43; IC 95% 0.25-0.73) [44].

Los datos aportados por los ensayos clínicos realizados en el ámbito del paciente crítico, unidos a los aportados por diferentes estudios prospectivos de cohortes y revisiones sistemáticas de la literatura, han puesto de manifiesto que la aplicación de

medidas de profilaxis, tanto farmacológicas como mecánicas, ha conseguido reducir el riesgo de ETEV en este grupo de pacientes. Esta reducción ha sido variable en función del tipo de paciente, con un rango que oscila desde un 30% en los pacientes médico-quirúrgicos generales, hasta un 80% en los pacientes sometidos a tratamiento neuroquirúrgico [9].

No podemos terminar con las medidas de profilaxis sin hacer una breve referencia al papel que puede jugar en este sentido la utilización de una prueba diagnóstica como es la ecografía en la prevención de la ETEV y más concretamente de la EP.

La exploración del sistema venoso profundo mediante ecografía se ha mostrado como una herramienta útil para el diagnóstico de TVP y por lo tanto, en el caso de que esta se confirmara, para la prevención de su posible evolución a embolismo pulmonar [45, 46].

Aunque las guías no recomiendan su uso generalizado en el ámbito de la profilaxis y más concretamente como screening sistemático de TVP asintomática, si que sugieren su utilización en el caso de pacientes con riesgo de ETEV y que no tengan la posibilidad de recibir una profilaxis óptima [28, 29].

Esta consideración puede, y probablemente debe, tener una especial relevancia en los pacientes críticos, ya que con frecuencia se producen las circunstancias antes comentadas. Un elevado número de pacientes presentan tanto un riesgo muy elevado de ETEV como de hemorragia, pudiendo beneficiarse de un screening de TVP asintomática que permitiese prevenir la evolución a EP mediante la utilización de fármacos anticoagulantes o colocación de dispositivos mecánicos intravenosos como los filtros de vena cava inferior [47-48].

## RECOMENDACIONES ACTUALES DE PROFILAXIS DE ETEV

Diferentes sociedades científicas, a través de conferencias de consenso, han propuesto directrices o recomendaciones para la utilización de profilaxis en un amplio espectro de pacientes. Su finalidad última ha sido intentar reducir al máximo el impacto que tiene en la morbimortalidad de los pacientes el desarrollo de esta enfermedad [5, 28-30,43, 49, 50].

De todas ellas, las guías basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians (ACCP) son las más internacionalmente utilizadas y las recomendaciones sobre profilaxis propuestas en su novena conferencia de consenso del año 2012 las que van a ser consideradas como referencia en este estudio [28, 29].

Es importante destacar que hasta el año 2004, en la séptima conferencia de consenso del ACCP [1] no se habían introducido recomendaciones de profilaxis específicas para ser aplicadas en el paciente crítico.

La metodología empleada para la realización de estas guías [51] está basada en el sistema de clasificación de la evidencia GRADE (Grade of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) que viene desarrollándose desde el año 2001 por el GRADE Working Group, en un intento de unificar el análisis de la evidencia científica y de la fuerza de las recomendaciones [52].

El sistema GRADE inicialmente categoriza los desenlaces de interés y su importancia relativa, posteriormente evalúa la calidad de la evidencia para cada desenlace en cuatro categorías, para después obtener una calidad global de evidencia. Finalmente gradúa la fuerza de las recomendaciones en dos únicas categorías (recomendaciones fuertes o débiles) (Tabla 4).

De esta manera, la *calidad de la evidencia* indicaría hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación y la *fuerza de la recomendación* indicaría hasta qué punto podemos confiar si el poner en práctica la recomendación conllevaría más beneficios que riesgos.

**Tabla 4. Sistema de clasificación de la evidencia GRADE.**

| Calidad evidencia | Grado evidencia | Tipo de estudio | Fuerza recomendación | Grado recomendación |
|---|---|---|---|---|
| **Alta** | **A** | Ensayos clínicos con metodología correcta y con una fuerza de asociación respecto al desenlace fuerte | **Fuerte** | **1** |
| **Moderada** | **B** | Ensayos clínicos con inconsistencia, fuerza de asociación con el desenlace débil | | |
| **Baja** | **C** | Estudios observacionales metodológicamente correctos | **Débil** | **2** |
| **Muy baja** | **D** | Estudios observacionales imprecisos y con sesgos de publicación | | |

No queremos dejar de hacer una referencia a la implicación que debería de tener para los clínicos los grados de recomendación. Así, una recomendación fuerte implicaría que la mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada al presentar un mayor beneficio que riesgo, mientras que un equilibrio entre el beneficio y el riesgo implicaría una recomendación débil de la intervención propuesta. Es en este último escenario donde la aparición de nuevos estudios podría modificar el grado de evidencia y la fuerza de la recomendación.

En la tabla 5 se propone un resumen adaptado de las recomendaciones de profilaxis para el paciente crítico, en función de los principales tipos de patología que pueden presentar, propuestas en la novena conferencia de consenso del ACCP [28, 29].

**Tabla 5. Recomendaciones de profilaxis de ETEV en el paciente crítico.**

| | Profilaxis | Recomendación | Consideraciones |
|---|---|---|---|
| **Patología médica** | HBPM [a]<br>o<br>HNF [b] | Grado 2C<br>o<br>Grado 1B * | * Paciente con patología médica aguda y riesgo elevado de ETEV |
| **Patología médica y contraindicación para profilaxis farmacológica** | MCG [c]<br>o<br>SCNI [d] | Grado 2C | Sustituir por profilaxis farmacológica al cesar el riesgo de hemorragia |
| **Patología quirúrgica** | HBPM<br>o<br>HNF | Grado 1B | Asociar MCG o SCNI si riesgo elevado de ETEV (Grado 2C) |
| **Patología quirúrgica y contraindicación para profilaxis farmacológica** | MCG<br>o<br>SCNI | Grado 2C | Sustituir por profilaxis farmacológica al cesar el riesgo de hemorragia |
| **Politraumatismo** | HBPM ó HNF<br>ó<br>SCNI ** | Grado 1B<br>o<br>** Grado 1C | Asociar MCG o SCNI si riesgo elevado de ETEV (Grado 2C) |
| **Politraumatismo y contraindicación para profilaxis farmacológica** | SCNI | Grado 2C | Sustituir por profilaxis farmacológica al cesar el riesgo de hemorragia |

a. **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular b. **HNF:** Heparina no fraccionada

c. **MCG**: Medias compresión graduada d. **SCNI**: Sistema compresión neumática

Las guías recomiendan la utilización de profilaxis farmacológica, heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM), como principal medida a utilizar en los pacientes sin riesgo de hemorragia y sin ninguna otra contraindicación para su utilización (grado 2C).

Los métodos mecánicos de profilaxis, tanto las medias de compresión graduada (MCG) como los sistemas de compresión neumática intermitente (SCNI), serían las medidas a utilizar en los pacientes con riesgo elevado de hemorragia (grado 2C), con la sugerencia de ser sustituidos por profilaxis farmacológica cuando este riesgo desapareciera (grado 2C).

Como ya se ha comentado y hemos querido reflejar en la tabla 5, el paciente crítico puede presentar cualquier tipo de patología aguda, cada una con recomendaciones de profilaxis específicas que pueden no coincidir con las recomendaciones generales propuestas para este grupo de pacientes, complicando la decisión de la profilaxis óptima a utilizar.

Es el caso de los pacientes con riesgo alto de ETEV con patología quirúrgica o con politraumatismo y con contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica, donde el sistema mecánico de profilaxis recomendado sería un SCNI (grado 2C). Lo mismo sucedería en el caso de aquellos pacientes con riesgo muy alto de ETEV con patología quirúrgica o politraumatismo donde se recomienda la utilización de profilaxis combinada añadiendo un método mecánico, preferiblemente un SCNI, a la profilaxis farmacológica (grado 2C) [29, 30].

Como también queda reflejado en esta tabla, existe una evidencia moderada o baja respecto a la utilización de profilaxis de ETEV en el ámbito general del paciente crítico, aunque no por ello ha dejado de ser un pilar fundamental en su manejo integral habiéndose conseguido reducir la incidencia de esta complicación desde cifras del 30-80% al 5-10%. Este hecho debería ser un estímulo para que se diseñaran y propusieran nuevos estudios capaces de cambiar esta evidencia.

## ADHESIÓN A LAS RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS ETEV

En la última década diferentes estudios epidemiológicos observacionales realizados sobre la población de pacientes críticos han puesto de manifiesto una irregular adhesión a las recomendaciones de profilaxis propuestas por las guías de práctica clínica (Figura 1).

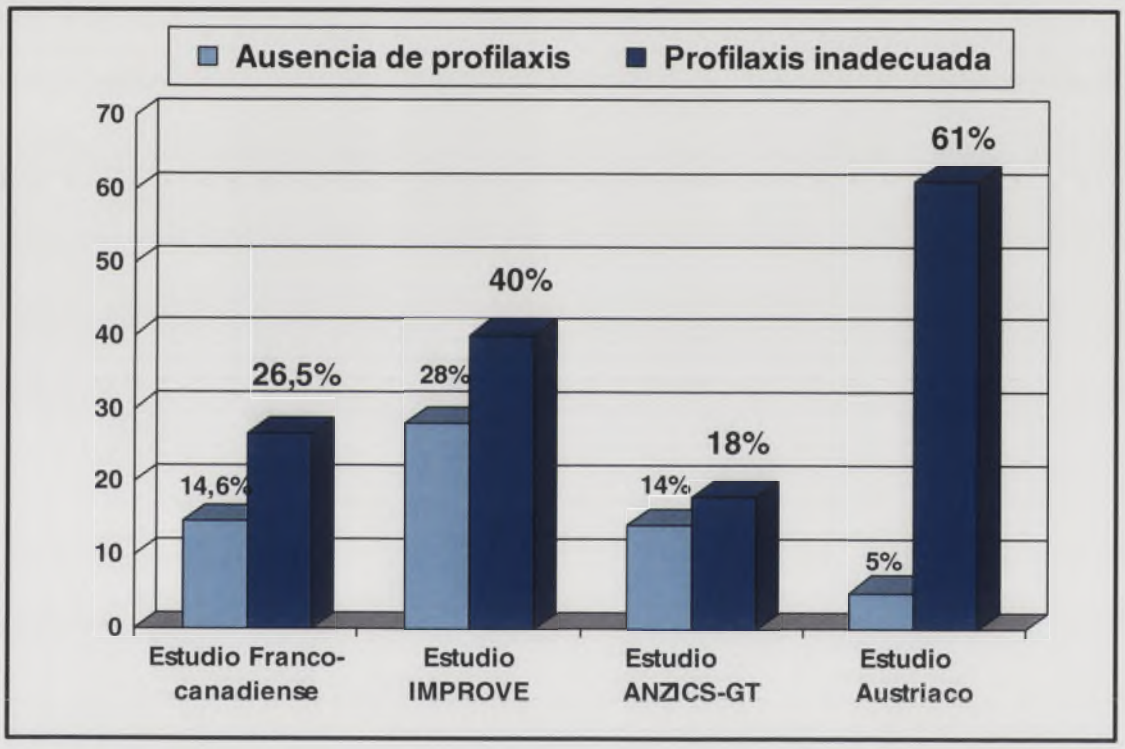
En el *estudio franco-canadiense* realizado en el año 2003 [53] incluyendo 113 unidades de cuidados intensivos de Francia y 29 de Canadá, de los 1222 pacientes analizados el 14,5% de ellos no recibía ninguna medida de profilaxis. Una mayor adhesión a las recomendaciones fue observada en los pacientes con indicación para la utilización de profilaxis farmacológica (92%) con respecto a aquellos que presentaban contraindicaciones para su utilización, en los cuales sólo el 31% recibía profilaxis mecánica. La profilaxis combinada fue utilizada en el 9% de los pacientes, sin que existiera ninguna referencia al riesgo de ETEV que presentaban y por lo tanto al porcentaje que la estaba recibiendo de manera adecuada. Globalmente el 26,5% de los pacientes recibía una profilaxis inadecuada.

En el *estudio internacional IMPROVE* (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) del año 2007 [15], realizado en 52 hospitales, de los 1300 pacientes ingresados en UCI el 28% no recibía ninguna medida de profilaxis. De aquellos pacientes con indicación para profilaxis farmacológica únicamente el 53% la recibieron. Tan solo el 21% de los pacientes con contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica recibía profilaxis mecánica. Globalmente un 40% de los pacientes no estaba recibiendo la profilaxis recomendada por las guías.

El *estudio australiano-neozelandés ANZICS-CTG* (Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group) realizado en el año 2010 [54], que incluyó 502 pacientes ingresados en 30 UCIs de hospitales públicos, evidenció una ausencia de profilaxis en el 14% de los pacientes. De los pacientes con indicación para profilaxis farmacológica el 87% la recibía correctamente y en aquellos con contraindicaciones en el 70% se utilizaba algún sistema de profilaxis mecánica, siendo ésta la medida de profilaxis más frecuentemente utilizada (80% de los pacientes que recibían alguna

medida de profilaxis). La profilaxis combinada se utilizó con una frecuencia mayor que en los estudios anteriores, ya que hasta el 40% de los pacientes recibía esta modalidad de profilaxis, aunque sin detallarse lo adecuado de esta práctica. De manera general hasta un 18% de los pacientes recibía una profilaxis inadecuada según las recomendaciones propuestas en las guías.

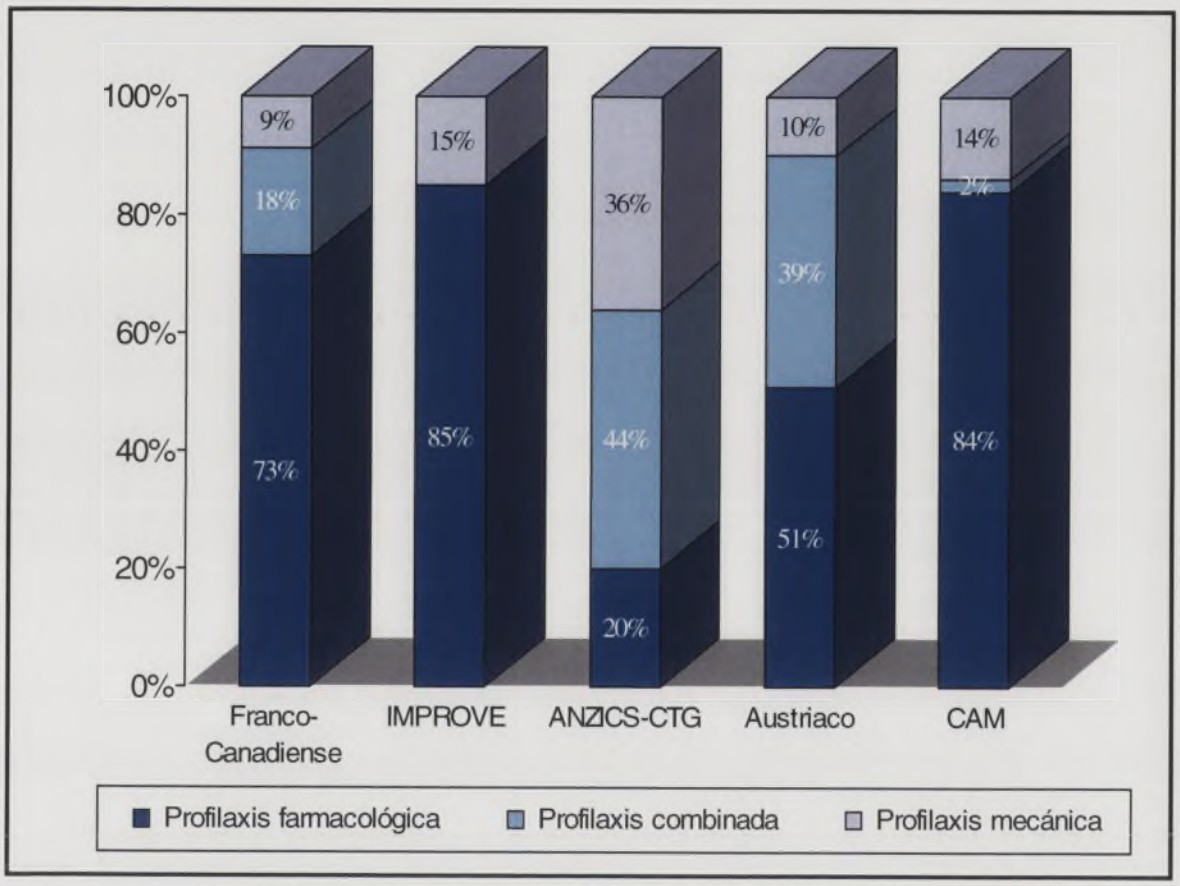
**Figura 1. Adhesión a las recomendaciones de profilaxis para el paciente crítico en los principales estudios internacionales.**




Finalmente, en el *estudio austriaco* realizado en el año 2012 [55], de los 325 pacientes analizados únicamente el 5% de ellos no recibía ninguna medida de profilaxis. De los pacientes con contraindicación para profilaxis farmacológica el 52% recibía algún método mecánico de profilaxis, siendo las MCG las más frecuentemente utilizadas. Únicamente el 39% de los pacientes con riesgo muy alto de ETEV recibía una modalidad combinada de profilaxis, siendo este hecho considerado inadecuado para los autores.

En la figura 2 se refleja gráficamente como fueron utilizadas las diferentes medidas de profilaxis en los estudios observacionales que hemos comentando previamente.

**Figura 2. Comparación de la frecuencia de utilización de las modalidades de profilaxis en los principales estudios internacionales.**




a. Estudio franco-canadiense 2003 [53].
b. Estudio internacional IMPROVE 2007 [15].
c. Estudio australiano-neozelandés ANZICS-CTG 2010 [54].
d. Estudio austriaco 2012 [55].

A lo largo de esta introducción hemos querido resaltar los aspectos más relevantes de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente crítico con la finalidad de dar una visión global de la complejidad del manejo de su profilaxis.

A modo de resumen podemos realizar las siguientes consideraciones, que posteriormente serán discutidas de forma más detallada:

1. A pesar de las políticas de prevención de la enfermedad tromboembólica venosa introducidas en la asistencia hospitalaria, ésta mantiene una incidencia relevante en los pacientes críticos.

2. No obstante, la aplicación de medidas de profilaxis en las unidades de cuidados intensivos ha conseguido reducir la incidencia de ETEV y por lo tanto debería formar parte de esta política de prevención y aplicarse de manera rutinaria.

3. En el paciente crítico es frecuente la coexistencia de múltiples factores, tanto generales como específicos, que le confieren un riesgo especialmente elevado de ETEV. Sin embargo, la ausencia de escalas de riesgo para ser aplicadas en ellos no permite confirmar que reciban la profilaxis más adecuada.

4. Actualmente existen suficientes medidas de prevención de ETEV para que todos los pacientes críticos, sea cual sea su condición clínica, reciban profilaxis. Las guías de práctica clínica, con sus recomendaciones, son una herramienta útil para orientar hacia la profilaxis más adecuada.

5. Revisando los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha, parece existir una deficiente adhesión a las recomendaciones propuestas por las guías de práctica clínica. Este hecho podría tener cierta responsabilidad en la incidencia de ETEV que aún mantiene este grupo de pacientes.

# HIPÓTESIS DE TRABAJO

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

Una revisión de los estudios epidemiológicos publicados en la última década sobre las medidas de profilaxis de ETEV utilizadas en los pacientes críticos pone de manifiesto un cumplimiento irregular de las recomendaciones propuestas por las diferentes guías de práctica clínica existentes.

Hasta la fecha, en nuestro país no se ha realizado ningún estudio epidemiológico sobre los aspectos más relevantes de la ETEV en los pacientes críticos y por tanto carecemos de esta información, creemos que extremadamente valiosa como punto de partida para el desarrollo de estrategias que intenten disminuir el impacto de esta complicación.

Atendiendo estas dos consideraciones, nuestra hipótesis se basa en que probablemente esta situación se repita en nuestro país y que el grado de adhesión a las recomendaciones de profilaxis para el paciente crítico propuestas por las guías, pueda ser igualmente deficiente.

Si nuestros resultados fueran concluyentes, estaríamos en condiciones de:

a) Identificar los factores asociados al incumplimiento de las recomendaciones sobre profilaxis propuestas por las guías.

b) Establecer una estrategia para mejorar el grado de adhesión a las recomendaciones mediante la propuesta de una escala de riesgo y un protocolo de manejo para el paciente crítico.

# OBJETIVOS

# OBJETIVOS

En el estudio que hemos realizado nos hemos marcado los siguientes objetivos:

## OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar el cumplimiento de las medidas de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa recomendadas para el paciente crítico por las guías de práctica clínica, y más concretamente por las recomendadas por el American College of Chest Physicians (ACCP) en su novena conferencia de consenso realizada en el año 2012 [29, 30].

## OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Detallar los factores de riesgo de ETEV presentes en los pacientes críticos, tanto los inherentes al propio individuo, como los adquiridos en relación con su ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos.

2. Describir y analizar la utilización de las diferentes medidas de profilaxis recomendadas para la prevención de la ETEV en el paciente crítico.

3. Establecer una escala de riesgo de ETEV, basada en los factores de riesgo encontrados y teniendo en cuenta su fuerza de asociación (Odds ratio) con el desarrollo de eventos tromboembólicos aportado en los diferentes estudios publicados, con la finalidad de estratificar el riesgo de los pacientes y poder valorar lo adecuado de la profilaxis utilizada.

4. Proponer un algoritmo de manejo general de la profilaxis de ETEV para el paciente crítico, práctico y sencillo, basado en la estratificación individual del riesgo propuesto y en las recomendaciones de profilaxis propuestas por las guías de práctica clínica para este grupo de pacientes.

# MATERIAL Y MÉTODOS

# MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico realizado sobre una muestra de pacientes ingresados en diferentes unidades que atienden a pacientes críticos distribuidas por toda la geografía de España.

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En el diseño del estudio se planteó realizar, mediante cuestionario electrónico, un corte de prevalencia sobre las medidas de profilaxis de ETEV que se estaban utilizando en los pacientes críticos ingresados en las unidades participantes.

El corte de prevalencia se realizó en un día concreto, incluyéndose aquellos pacientes que se encontraban ingresados en las unidades a las 10:00h de la mañana.

Aunque los datos que se debían recoger correspondían a los que presentaban los pacientes el día concreto de realización de la encuesta, se permitió la cumplimentación y el envío de los cuestionarios durante las dos semanas posteriores.

Finalmente el día elegido para efectuar el corte de prevalencia fue el 26 de junio del año 2013, tras recibir la aprobación para la realización del estudio por el comité ético de investigación clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) a principios de ese mismo mes (Anexo I).

El estudio fue clasificado como "Estudio post-autorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (EPA-OD) y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en junio del 2013 (Anexo II).

### 1.1 Selección de las unidades participantes:

En la selección de las unidades de críticos se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, donde se intentó incluir las unidades de críticos más relevantes de cada comunidad autónoma, de tal manera que todas las regiones del país estuvieran representadas.

Dentro del concepto de unidades de críticos se incluyeron tanto Unidades de Cuidados Intensivos como Unidades de Reanimación, específicas o polivalentes, quedando excluidas aquellas que solo atendieran pacientes en el contexto de un postoperatorio inmediato.

Se contactó personalmente, mediante llamada telefónica o por correo electrónico, con los responsables de las unidades seleccionadas para solicitar su colaboración. En caso de que accedieran a participar, se les solicitó la designación de un médico responsable del proyecto.

A cada médico responsable designado se le envió un primer correo electrónico con la información más relevante del estudio: objetivos, diseño, normas de realización, etc., que permitió confirmar, tanto la dirección de correo electrónico, como la correcta recepción de cualquier archivo adjunto enviado.

### 1.2 Elaboración del cuestionario electrónico o cuaderno de recogida de datos (CRD-e):

Como primer paso se creó en el servicio de correo electrónico Google Mail (G-mail) una cuenta de correo privada y específica para este estudio, con el fin de que sirviera de contacto o vínculo con los médicos responsables de las diferentes unidades participantes.

Mediante la aplicación Google Drive, que permite el almacenamiento de archivos, se elaboró un formulario o cuestionario electrónico que hizo las funciones de hoja de recogida de datos (CRD-e). Esta aplicación permite enviar el cuestionario a cualquier

dirección de correo electrónico desde donde, una vez cumplimentado, es reenviado a la dirección de correo de origen. Además, permite que las respuestas obtenidas en los cuestionarios sean editadas en una tabla con formato Excel, donde los datos pueden ser analizados in situ o ser exportados a cualquier otro paquete estadístico que se considere.

En nuestro caso el análisis estadístico definitivo se realizó con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 21.

El anonimato de los pacientes fue rigurosamente mantenido. Ni los CRD-e, ni la base de datos obtenida con ellos, contenían ningún dato de filiación de los pacientes, figurando únicamente una codificación que incluía las iniciales de la unidad a la que pertenecían y un número de orden.

## 2. CRITERIOS DE INCLUSION

Para la realización del estudio se decidió incluir a todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) que estuvieran ingresados en las unidades participantes a las 10:00 horas de la mañana del día de realización del corte de prevalencia.

## 3. CRITERIOS DE EXCLUSION

Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaran alguna de las siguientes situaciones clínicas:

- Todos los pacientes que estaban recibiendo anticoagulación sistémica, ya fuera administrada por vía oral o vía intravenosa, independientemente del motivo por la que la estaban recibiendo.

- Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar), tanto como motivo de ingreso como complicación durante su estancia en la unidad.

No obstante y en ambos casos, dentro del cuestionario general de las unidades, se recogió el número de pacientes que presentaban estos criterios con la finalidad de incluir estos datos en el algoritmo general del estudio.

## 4. DATOS RECOGIDOS

Con el fin de obtener los datos necesarios para la realización de estudio se elaboraron dos tipos de CDR-e, uno con datos de carácter general de cada una de las unidades participantes y otro con datos específicos de cada uno de los pacientes que finalmente quedaran incluidos.

### 4.1 CRD-e general:

Cuestionario de carácter general para que fuera cumplimentado por cada una de las unidades participantes en el estudio (Anexo III).

Se incluyeron los siguientes datos:

- Tipo de unidad: médica, quirúrgica, mixta o polivalente, traumatológica, cardiológica u otras.

- Número total de camas de la unidad y número de camas ocupadas (porcentaje de ocupación).

- Número de pacientes que estaban recibiendo anticoagulación sistémica y número de pacientes con diagnóstico de ETEV, ya fuera trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o ambas.

- Utilización en la unidad de algún protocolo de profilaxis de ETEV.

- Utilización en la unidad de alguna escala de riesgo de ETEV para adecuar la profilaxis de los pacientes.

- Utilización en la unidad de la ecografía como método de screening de TVP en pacientes con riesgo elevado y/o profilaxis incompleta.

### 4.2 CRD-e individual:

Cuestionario individual para que fuera cumplimentado con los datos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio (Anexo IV).

Se incluyeron los siguientes datos:

- Datos epidemiológicos: edad, sexo y presencia de enfermedades crónicas previas o comorbilidades:

  - *Cardiopatía*: insuficiencia cardiaca crónica grado IV NYHA (New York Heart Association).

  - *Neumopatía*: disnea de reposo o requerimiento de oxígeno domiciliario o hipertensión pulmonar severa confirmada.

  - *Nefropatía*: insuficiencia renal crónica en programa de diálisis.

  - *Hepatopatía*: datos de hipertensión portal o descompensación edemoascítica o varices esofágicas o encefalopatía hepática.

  - *Inmunodepresión*: cualquier neoplasia activa o quimioterapia reciente, cualquier tipo de inmunodeficiencia congénita o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

- Motivo de ingreso general o tipo de paciente: patología médica (paciente médico), patología quirúrgica (paciente quirúrgico) y politraumatismo (paciente con politraumatismo).

  Los pacientes con patología médica se distribuyeron a su vez en: patología cardiológica, respiratoria, infecciosa, neurológica, digestiva, tóxico-metabólica y otras.

- Escalas de gravedad: puntuación en la escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [57, 58] al ingreso y puntuación en la escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) [59] tanto al ingreso como el día de inclusión en el estudio (Anexos V y VI).

- Datos relevantes del ingreso en la unidad el día de inclusión en el estudio: requerimiento de ventilación mecánica, requerimiento de fármacos vasopresores, presencia de insuficiencia renal severa definida como aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 mil/min y situación de anasarca franca o edemas generalizados.

- Factores de riesgo de ETEV: se incluyeron los principales factores de riesgo de ETEV descritos en la literatura, tanto previos, como adquiridos posteriormente tras su ingreso en la unidad [16-24, 28-30].

- Factores de riesgo de hemorragia: se incluyeron los principales factores de riesgo de hemorragia descritos en la literatura [28-30, 59].

- Contraindicaciones para el uso de profilaxis farmacológica: se incluyeron las contraindicaciones descritas en la literatura [28-30]. Posteriormente se analizaron bajo la forma dicotómica si/no

- Contraindicaciones para el uso de profilaxis mecánica: se incluyeron las contraindicaciones descritas en la literatura [28-30]. Posteriormente se analizaron bajo la forma dicotómica si/no

- Datos específicos de la profilaxis que se estaba utilizando el día del corte de prevalencia:

  1. Utilización de alguna medida de profilaxis: bajo la forma dicotómica Si/No.

  2. Tipo de profilaxis utilizada:

     a. Profilaxis farmacológica:

        - Heparina de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina, bemiparina, dalteparina y otras.

        - Heparina no fraccionada (HNF)

     b. Profilaxis mecánica:

        - Medias de compresión graduada (MCG)

        - Sistemas de compresión neumática intermitente (SCNI).

     c. Profilaxis combinada: cualquier combinación de la medidas de profilaxis farmacológica y mecánica antes mencionadas.

  3. Tiempo transcurrido, en días, entre el ingreso en la unidad hasta la utilización de alguna medida de profilaxis y hasta el inicio específicamente de profilaxis farmacológica.

- Utilización de niveles séricos de factor anti-Xa para ajustar dosis de HBPM en las siguientes situaciones clínicas:

  1. Insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 mil/min).

  2. Administración de fármacos vasopresores (adrenalina, noradrenalina y dopamina a dosis alfa).

  3. Obesidad mórbida: entendido como índice de masa corporal mayor de 25 (IMC > 25).

  4. Situación clínica de edemas generalizados o anasarca.

Finalmente se solicitó la opinión del médico responsable de cada unidad sobre lo adecuado de la profilaxis que recibía cada paciente (en la forma dicotómica Si / No) y, en caso de ser considerada inadecuada, si se discutió y planteó en la unidad un cambio en dicha profilaxis (en la forma dicotómica Si / No).

## 5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE ETEV

Se establecieron tres grupos de pacientes en función del riesgo de ETEV, atendiendo a lo propuesto en los estudios de Laporte et al. [24] y Caprini et al. [18, 61] (Tabla 6):

- **Riesgo bajo** (incidencia TVP < 10%): pacientes con estabilidad hemodinámica, sin soporte respiratorio artificial, sin patología cardiaca aguda, respiratoria aguda, patología quirúrgica o politraumatismo y con una puntuación en la escala modificada de Caprini inferior a 1 punto.

- **Riesgo moderado-alto** (incidencia de TVP 10%-40%): pacientes con inestabilidad hemodinámica o necesidad de soporte respiratorio artificial o presencia de alguna de las patologías reflejadas en el apartado anterior y con una puntuación en la escala modificada de Caprini inferior a 5 puntos.

- **Riesgo muy alto** (incidencia de TVP 40-80%): pacientes con las mismas características del apartado anterior pero con una puntuación en la escala modificada de Caprini de 5 o más puntos.

**Tabla 6. Escala de riesgo de ETEV propuesta para el estudio y profilaxis recomendada por ACCP 2012 según la valoración del riesgo.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Paciente estable**[1]<br>1. Sin soporte vasoactivo<br>2. Sin ventilación mecánica<br>3. Sin patología cardiaca aguda<br>4. Sin patología respiratoria aguda | **Aplicar Caprini Score modificado**[2] | **Patología médica** | **Riesgo bajo**<br>Caprini score < 1 | No requiere profilaxis | **1B** |
| | | | **Riesgo alto-muy alto***<br>Caprini score ≥ 2 | Profilaxis convencional | **2C** |
| | | **Patología quirúrgica o Politraumatismo** | **Riesgo alto**<br>Caprini score 2-4 | Profilaxis convencional | **1B** |
| | | | **Riesgo muy alto**<br>Caprini score ≥ 5 | Profilaxis combinada | **2C** |
| **Paciente inestable**[1]<br>1. Soporte vasoactivo<br>2. Ventilación mecánica<br>3. Patología cardiaca aguda<br>4. Patología respiratoria aguda | | **Patología médica** | **Riesgo alto-muy alto***<br>Caprini score ≥ 2 | Profilaxis convencional | **2C** |
| | | **Patología quirúrgica o Politraumatismo** | **Riesgo alto**<br>Caprini score 2-4 | Profilaxis convencional | **1B** |
| | | | **Riesgo muy alto**<br>Caprini score ≥ 5 | Profilaxis combinada | **2C** |
| 1. Según algoritmo de riesgo propuesto por Laporte S and Mismetti P [24]<br>2. Caprini Score modificado [18, 61]<br>3. Recomendaciones ACCP 2012 [28, 29]<br>**Profilaxis convencional**: profilaxis farmacológica o mecánica en función de contraindicaciones<br>**Profilaxis combinada**: profilaxis farmacológica y mecánica simultáneas | | | | | ACCP 2012[3] |

**[2] Adaptación de la escala Caprini modificada**

| **1 punto** | **2 puntos** | **3 puntos** | **5 puntos** |
|---|---|---|---|
| Edad 41-60 años | Edad 61-74 años | Edad > 75 años | Artroplastia |
| Cirugía menor | Cirugía mayor o laparoscópica (> 45 min) | Historia de ETEV previa (TVP/EP) | Fractura de pelvis, cadera o miembros inferiores |
| Cirugía mayor (< 1mes) | Artroscopia | Cualquier trombofilia | Daño medular espinal agudo (< 1 mes) |
| Varices o insuficiencia venosa crónica | Cáncer activo | | Accidente cerebral vascular agudo (<1 mes) |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | Encamamiento > 72 h | | Politraumatismo (< 1 mes) |
| Edemas en miembros inferiores | Inmovilización con escayola (> 1 mes) | | |
| Obesidad (IMC>25) | Catéter venoso central | | |
| Insuficiencia cardiaca congestiva (< 1 mes) | **0-1 punto** ——— **Riesgo bajo** | | |
| Sepsis (< 1 mes) | **2 puntos** ——— **Riesgo moderado** | | |
| Insuficiencia respiratoria aguda (< 1 mes) | **3-4 puntos** ——— **Riesgo alto** | | |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | **≥ 5 puntos** ——— **Riesgo muy alto** | | |
| Paciente con patología médica encamado | * Los grupos moderado y alto riesgo han sido combinados ya que las guías del ACCP recomiendan el mismo tipo de profilaxis según su puntuación (profilaxis convencional) | | |
| Embarazo, postparto o abortos recurrentes | | | |
| Anticonceptivos orales o Tto hormonal | | | |

## 6. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA.

La estimación del riesgo de hemorragia se basó en los factores de riesgo y en el score compuesto por éstos propuesto por Decousus H et al. [69] en el registro IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism).

Así fueron considerados pacientes con elevado riesgo de presentar eventos hemorrágicos aquellos con una puntuación mayor de 7 en el score de riesgo o aquellos pacientes que presentaban alguno de los tres factores de riesgo de sangrado con mayor fuerza de asociación valorado por Odds ratio, que fueron: Úlcera gastroduodenal activa, hemorragia severa producida en los tres meses previos y recuento del número de plaquetas menor de 50.000 $mm^3$.

## 7. CONTRAINDICACIONES PARA LA PROFILAXIS.

**7.1** **Contraindicación para profilaxis farmacológica**: fueron consideradas contraindicaciones absolutas para la utilización de profilaxis farmacológica las siguientes:

1. Politraumatismo reciente (< 48 horas).
2. Cirugía mayor reciente (< 12 horas).
3. Hemorragia reciente, incluida la hemorragia cerebral (< 48 horas).
4. Alteraciones en la coagulación: ratio de INR y/o APTT > 2.
5. Recuento de plaquetas < 50.000 $mm^3$.
6. Alergia a las heparinas.
7. Trombocitopenia inducida por heparina.

7.2 **Contraindicación para profilaxis mecánica:** fueron consideradas contraindicaciones absolutas para la utilización de los sistemas mecánicos de profilaxis:

1. Arteriopatía severa de extremidades inferiores.

2. Lesiones traumatológicas severas de miembros inferiores.

3. Lesiones severas de miembros inferiores de cualquier otra causa: grandes quemados, cirugía de tejidos blandos, etc.

## 8. CONSIDERACIÓN DE PROFILAXIS DE ETEV ADECUADA.

La consideración de profilaxis adecuada se basó en las recomendaciones de profilaxis propuestas específicamente para el paciente crítico por el American College of Chest Physicians en su novena conferencia de consenso del año 2012 (ACCP 2012) [28].

También fueron consideradas las recomendaciones realizadas por esta conferencia de consenso para otras situaciones clínicas que pudieran ser presentadas por este grupo de pacientes, en concreto la necesidad de tratamiento quirúrgico y el presentar politraumatismo como motivos de ingreso [29].

En todos los casos se tuvo una especial consideración tanto con la estratificación del riesgo de ETEV propuesta y descrita previamente, como con las posibles contraindicaciones para las diferentes modalidades de profilaxis (Tabla 6).

Se ***consideró adecuada la profilaxis*** en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con riesgo bajo de ETEV: se consideró adecuado la no utilización de ninguna medida de profilaxis.

2. Pacientes con riesgo moderado-alto de ETEV: se consideró adecuada la utilización de profilaxis farmacológica si no existían contraindicaciones para su uso, en cuyo caso se consideró adecuada la utilización de profilaxis mecánica.

3. Pacientes con riesgo muy alto de ETEV: en este caso se consideraron adecuadas las siguientes posibilidades:

   3.1 Según el grado de recomendación 2C para pacientes con patología médica y 1B para pacientes con patología quirúrgica o politraumatismo: se consideró adecuada la utilización de profilaxis farmacológica si no existían contraindicaciones para su uso, en cuyo caso se consideró adecuada la utilización de profilaxis mecánica.

   3.2 Según el grado recomendación 2C para pacientes con patología quirúrgica o con politraumatismo: se consideró adecuada la profilaxis combinada si no existían contraindicaciones para la profilaxis farmacológica, en cuyo caso la utilización únicamente de medios mecánicos se consideró adecuada.

4. Pacientes con riesgo moderado-alto a muy alto de ETEV con contraindicación para la utilización de ambos tipos de profilaxis se consideró adecuado no recibir profilaxis y screening de TVP mediante ecografía del sistema venoso profundo.

Además, en un intento de facilitar la ***valoración de la adherencia*** a las recomendaciones de profilaxis comentadas anteriormente, se decidió realizar un análisis de los siguientes supuestos:

1. Análisis de los factores asociados a la ausencia de profilaxis.

2. Análisis de los factores asociados a una profilaxis global inadecuada:

2.1. Considerando adecuada tanto la utilización de profilaxis farmacológica como de profilaxis combinada en los pacientes con riesgo muy alto de ETEV (recomendación 1B y 2C respectivamente).

2.2. Considerando adecuada en los pacientes quirúrgicos o con politraumatismo de riesgo muy alto de ETEV solamente la utilización de profilaxis combinada (recomendación 2C).

En ambos casos si existían contraindicaciones para el uso de profilaxis farmacológica, se consideró adecuada la utilización de algún método mecánico de profilaxis.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización del análisis estadístico se creó inicialmente una tabla de datos en formato Excel, tras volcar las respuestas de los cuestionarios electrónicos. Esta tabla fue posteriormente exportada a una base de datos creada con el paquete estadístico SPSS statistics, donde se realizó el análisis definitivo.

### 9.1 Análisis descriptivo.

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se analizó la probabilidad de que las variables continuas o cuantitativas se ajustaran a una distribución normal (se descartó si $p < 0.05$):

- En el caso de que las variables se ajustaran a una distribución normal fueron expresadas como media y desviación estándar.

- En caso contrario fueron expresadas como mediana y rango intercuartílico.

Las variables cualitativas, dicotómicas o categóricas, fueron expresadas como un número y su proporción o porcentaje.

### 9.2 Análisis univariante.

- El análisis de las variables continuas con distribución normal se realizó mediante la comparación de medias o test t-Student (previa valoración de la homocesteidad mediante el test de Levene), mientras que en aquellas que no se ajustaban a la normalidad se realizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

  Además, en ambos casos, las variables fueron analizadas mediante regresión logística simple para estimar su fuerza de asociación con la utilización de las diferentes medidas de profilaxis de ETEV mediante la Odds Ratio (OR).

- Las variables categóricas fueron convertidas en variables dicotómicas para facilitar su análisis. Finalmente se realizó un test de chi-cuadrado o un test exacto de Fisher, si el número de casos en alguna de las casillas de las tablas de contingencia era menor de 5. En ambos casos se calculó el riesgo relativo (RR) para valorar la fuerza de asociación.

### 9.3 Análisis multivariante.

Se realizó partiendo de modelos máximos que incluían las variables que resultaron con significación estadística en el análisis univariante, así como aquellas variables, que sin ser significativas, se consideraron a priori estrechamente relacionadas con la utilización de las diferentes medidas de profilaxis de ETEV.

Se analizaron, mediante regresión logística múltiple, las variables o factores que se asociaban de manera independiente tanto con el hecho específico de recibir o no profilaxis, como con el hecho de que la profilaxis recibida fuera la adecuada según lo propuesto en las guías de práctica clínica.

# RESULTADOS

## ANÁLISIS DE LAS UNIDADES DE CRÍTICOS PARTICIPANTES

De las ochenta y tres unidades que accedieron a participar en el estudio, finalmente setenta y tres contestaron a la encuesta, lo que supuso un 88% de participación.

El 86% de las unidades encuestadas (63/73) fueron unidades polivalentes médico-quirúrgicas. Las restantes unidades se repartieron en: cinco unidades de pacientes con patología médica, tres unidades de pacientes con patología cardiológica, así como una con pacientes quirúrgicos y otra de pacientes con politraumatismo. (Las unidades participantes figuran en el Anexo VII).

Entre las setenta y tres unidades participantes sumaban un total de 1256 camas de críticos (16 camas por unidad; RIC 10-21). El día de la encuesta, 972 pacientes se encontraban ingresados en ellas (12 pacientes por unidad; RIC 6-17), lo que correspondía a un 77,5% de ocupación.

De la totalidad de los pacientes ingresados, 195 no fueron incluidos en el análisis definitivo aplicando los criterios específicos de exclusión:

- 174 pacientes (17,7%) estaban recibiendo algún tipo de tratamiento anticoagulante sistémico.

- 13 pacientes (1,3%) presentaban diagnóstico de ETEV, TVP y/o EP, como motivo de ingreso en la unidad.

- 10 pacientes (1%) habían presentado ETEV, TVP y/o EP, como complicación durante su estancia en las unidades donde estaban ingresados.

Estos datos confirmaron que el día en el que se realizó el estudio existía en las unidades una prevalencia de ETEV con manifestación clínica del 2,3% (23/972).

Del conjunto de unidades participantes, veintiséis (35,6%) confirmaron utilizar un protocolo de profilaxis de ETEV específico de la unidad. Esto supuso que el 32% de los pacientes estudiados (246/777) recibían las medidas de profilaxis de acuerdo al protocolo preestablecido en su unidad.

En ocho unidades, 11% de la totalidad y 30,7% de las que referían utilizar algún protocolo, se valoraba la mejor opción de profilaxis en función de alguna escala de riesgo de ETEV, principalmente la escala de Padua y la escala de Caprini. Por tanto, únicamente en un 8% de los pacientes estudiados (61/777) la profilaxis se realizaba en función de su posible riesgo de ETEV.

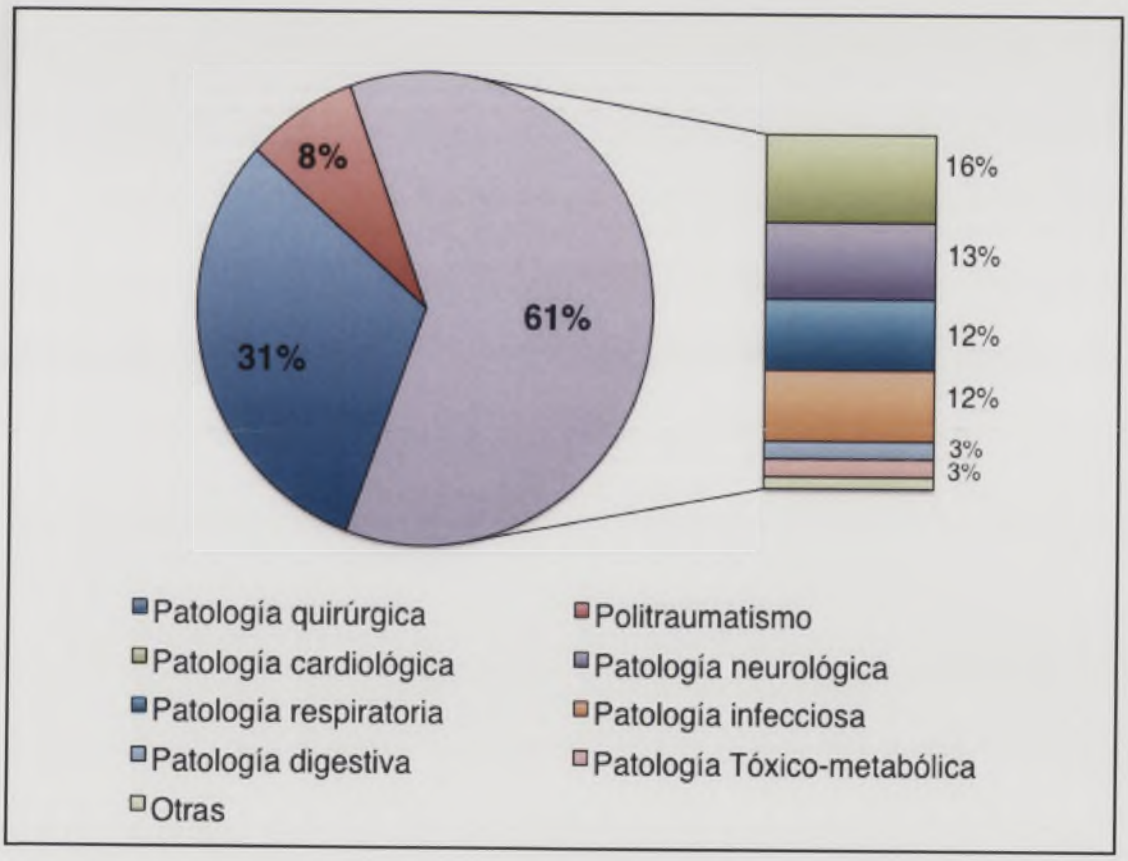
Por último, una exploración del sistema venoso profundo mediante ecografía era realizada en 16 de las unidades encuestadas (22%), aunque únicamente en cinco de ellas (6,8%) era utilizada para screening de TVP asintomática en pacientes seleccionados.

## ANÁLISIS GENERAL DE LA POBLACIÓN

El día de la realización del corte de prevalencia 777 pacientes cumplían los criterios de inclusión en el estudio, lo que significó un porcentaje del 80% de todos los pacientes ingresados ese día.

En función de los tres motivos principales de ingreso en los que se decidió distribuir a los pacientes, el 61,9% (481 pacientes) presentaban patología médica, el 30,4% (236 pacientes) patología quirúrgica, incluyendo 6 pacientes catalogados como grandes quemados, y el restante 7,7% (60 pacientes) eran politraumatismos.

**Figura 3. Motivos de ingreso de los pacientes en las Unidades.**



Las principales características de los pacientes, tanto epidemiológicas, como de su estancia en las unidades, en función del motivo principal de ingreso, quedan reflejadas en la Tabla 7.

**Tabla 7. Patología de ingreso y características principales de los pacientes.**

| | Patología médica | Patología quirúrgica | Politraumatismo | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Pacientes N (%)** | 481 (61,9%) | 236 (30,4%) | 60 (7,7%) | 777 |
| **Edad** | 62 ± 14 | 62 ± 15 | 49 ± 19 | 61 ± 15 |
| **Sexo (varón) (%)** | 64% | 64% | 79% | 65% |
| **APACHE II** | 18 ± 9 | 16 ± 8 | 15 ± 7 | 17 ± 8 |
| **SOFA ingreso** | 6 ± 4 | 5 ± 4 | 5 ± 3 | 6 ± 4 |
| **SOFA día encuesta** | 4 ± 4 | 3 ± 3 | 4 ± 3 | 4 ± 4 |
| **Aminas N (%)** | 123 (25,5%) | 50 (21%) | 16 (24,4%) | 189 (24,3%) |
| **Ventilación mecánica N (%)** | 215 (45,2%) | 81 (35,2%) | 37 (56%) | 333 (43%) |

Los pacientes ingresados por patología médica o patología quirúrgica presentaban una mayor edad que aquellos ingresados por politraumatismo (62 ± 14 años vs 49 ± 19 años; p= 0.02).

Respecto a la edad de los pacientes es importante destacar que el 90% de ellos presentaba una edad superior a 40 años y el 33,5% superior a 70 años, ambos rangos de edad relacionados con un aumento del riesgo de ETEV.

No existía predominio de ninguno de los dos sexos, siendo los pacientes en su mayoría varones (65%), sin que existieran diferencias significativas en función de los motivos principales de ingreso.

En la tabla 8 se reflejan las principales características epidemiológicas y de estancia en las unidades que presentaban los pacientes que habían sido ingresados por patología médica.

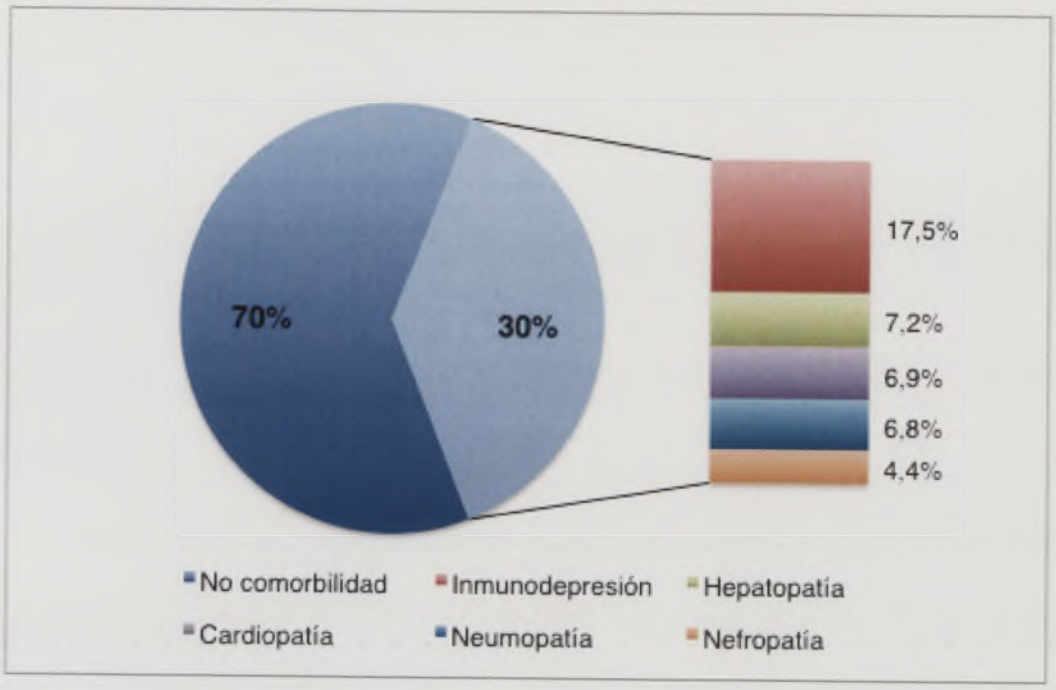
**Tabla 8. Características de los pacientes ingresados por patología médica.**

| | Pacientes N (%) | Edad | Sexo (H) (%) | APACHE II | SOFA ingreso | SOFA encuesta | Aminas N (%) | Ventilación Mecánica N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cardiológica | 119 (15%) | 68 ± 14 | 68% | 16 ± 10 | 5 ± 5 | 3 ± 4 | 24 (19,2%) | 34 (27,2%) |
| Respiratoria | 92 (12%) | 64 ± 12 | 62% | 20 ± 7 | 6 ± 4 | 4 ± 3 | 26 (26,5%) | 52 (53%) |
| Infecciosa | 97 (12%) | 61 ± 14 | 62% | 22 ± 9 | 8 ± 4 | 5 ± 4 | 49 (39,2%) | 65 (52%) |
| Neurológica | 103 (13%) | 58 ± 16 | 63% | 16 ± 8 | 5 ± 3 | 4 ± 3 | 24 (17,6%) | 71 (52,2%) |
| Digestiva | 21 (3%) | 61 ± 13 | 71% | 19 ± 9 | 7 ± 4 | 4 ± 3 | 6 (25%) | 12 (50%) |
| Metabólica | 25 (3%) | 50 ± 14 | 57% | 20 ± 9 | 6 ± 4 | 3 ± 3 | 6 (24%) | 9 (36%) |
| Otras | 19 (2%) | 64 ± 14 | 75% | 19 ± 9 | 6 ± 6 | 6 ± 6 | 4 (33,3%) | 4 (33,3%) |
| **Total** | **481 (61,9%)** | **62 ± 14** | **64%** | **18 ± 9** | **6 ± 4** | **4 ± 4** | **123 (25,5%)** | **215 (45,2%)** |

En estos pacientes, un proceso cardiológico fue la principal causa de ingreso. Los procesos neurológicos, respiratorios e infecciosos (sepsis) completaron las causas de ingreso más frecuentes.

El día de ingreso en las unidades doscientos treinta y cuatro pacientes (30%) presentaban alguna enfermedad crónica previa, siendo la inmunodepresión la más frecuentemente observada. Es importante resaltar que uno de cada diez pacientes presentaba a la vez más de una comorbilidad (Figura 4).

**Figura 4. Enfermedades crónicas previas (según escala APACHE II).**




La gravedad al ingreso valorada mediante las escalas APACHE II y SOFA fue mayor en los pacientes con patología médica. Además, el día de la encuesta los pacientes ingresados por patología médica seguían manteniendo una mayor gravedad medida por la escala SOFA (Tabla 9)

**Tabla 9. Escalas de gravedad en función de la patología de ingreso.**

| | Patología médica | Patología quirúrgica | Politraumatismo | Significación |
|---|---|---|---|---|
| **APACHE II** | 18 ± 9 | 15 ± 8 | 15 ± 7 | p = 0.00 |
| **SOFA Ingreso** | 6 ± 4 | 5 ± 4 | 5 ± 3 | p = 0.00 |
| **SOFA Encuesta** | 4 ± 4 | 3 ± 3 | 3 ± 3 | p = 0.00 |

El día que se realizó la encuesta el 23,6% del total de los pacientes ingresados (183/777) estaba recibiendo fármacos vasopresores (noradrenalina, dopamina o adrenalina). La proporción de pacientes que recibía soporte hemodinámico fue similar con independencia de la patología que motivó el ingreso.

El soporte respiratorio artificial invasivo estaba siendo utilizado en el 43% de los pacientes (333/777). El porcentaje de pacientes con patología quirúrgica que requerían ventilación mecánica invasiva (35,4%) fue menor que el de aquellos pacientes con patología médica (45%) ($p=0.07$) o con politraumatismo (55%) ($p=0.05$). Un soporte respiratorio artificial no invasivo estaba siendo utilizado en el 6,3% de los pacientes (43/777), no existiendo diferencias en relación a su uso atendiendo a los principales motivos de ingreso.

El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el día de realización de la encuesta era de 5 días (RIC 2-12). Debido al aumento del riesgo en desarrollar eventos tromboembólicos merecería la pena destacar que aproximadamente el 70% de los pacientes estudiados (528/777) presentaba una estancia en las unidades de al menos tres días.

Los pacientes ingresados por patología médica (11 ± 17 días) o por politraumatismo (11 ± 16 días) presentaban una estancia en las unidades más prolongada que aquellos pacientes ingresados por patología quirúrgica (8 ± 12 días) ($p= 0.01$). El porcentaje de pacientes con una estancia de tres o más días era mayor en aquellos ingresados por patología médica (72%) o con politraumatismo (76%) que en los ingresados por patología quirúrgica (58%) ($p < 0.05$).

# ANÁLISIS DE LOS DATOS RELACIONADOS CON LA ETEV

En este apartado vamos a realizar un análisis por separado de diferentes circunstancias relacionadas específicamente con la enfermedad tromboembólica venosa.

Entre estas circunstancias incluiremos las siguientes: factores de riesgo de ETEV, tanto previos como adquiridos por su ingreso en las unidades; estratificación individual del riesgo de ETEV; factores de riesgo de hemorragia; medidas de profilaxis utilizadas (farmacológica, mecánica o combinada) y las posibles contraindicaciones para la utilización de los diferentes tipos de profilaxis.

## 1. Factores de riesgo de ETEV.

Los principales factores de riesgo de ETEV que presentaban los pacientes antes de requerir su ingreso en las unidades quedan reflejados en la tabla 10.

Los factores de riesgo más frecuentemente observados fueron: movilidad reducida, edad avanzada (mayor de 70 años), cirugía en los tres meses previos, cáncer activo y obesidad mórbida.

El número de factores de riesgo previos al ingreso fue de 1 (RIC 0-2), sin que existieran diferencias significativas en el número de factores que presentaban los pacientes en función de su motivo principal de ingreso.

Aunque un porcentaje mayoritario de pacientes no presentaba ningún factor de riesgo o únicamente uno antes de su ingreso en las distintas unidades, conviene destacar que una cuarta parte de ellos ya tenía asociados dos o más factores de riesgo de ETEV previos.

**Tabla 10. Factores de riesgo de ETEV previos al ingreso en la unidad.**

| | Patología médica N (%) | Patología quirúrgica N (%) | Politraumatismo N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Edad > 70 años | 166 (35%) | 85 (37%) | 9 (16%) | 260 (33%) |
| Cáncer activo | 57 (12%) | 62 (27%) | 1 (2%) | 120 (15%) |
| ETEV previa | 11 (2%) | 5 (2%) | - | 16 (2%) |
| Enfermedad reumática | 17 (4%) | 7 (3%) | - | 24 (3%) |
| E. inflamatoria intestinal | 7 (2%) | 4 (2%) | - | 11 (1%) |
| Trombofilia | 1 (0,2%) | - | - | 1 (0,1%) |
| Movilidad reducida | 200 (42%) | 69 (30%) | 18 (29%) | 287 (37%) |
| Cirugía previa | 42 (9%) | 107 (46%) | 10 (18%) | 159 (21%) |
| ICC (NYHA IV) | 39 (8%) | 7 (3%) | - | 46 (6%) |
| EPOC | 34 (7%) | 15 (6%) | 2 (4%) | 51 (7%) |
| ACO/ Tratamiento hormonal / Embarazo | 3 (1%) | - | - | 3 (0,4%) |
| Obesidad mórbida | 61 (13%) | 20 (9%) | 2 (4%) | 83 (11%) |
| **Nº Factores Riesgo** | **1 (RIC 0-2)** | **1 (RIC 1-2)** | **0 (0-1)** | **1 (RIC 0-2)** |

Los principales factores de riesgo de ETEV que los pacientes adquirieron secundariamente a su ingreso quedan reflejados en la tabla 11.

Ser portador de un catéter venoso central, la inmovilidad en cama más de 48 horas, requerir sedación, ventilación mecánica y fármacos vasopresores, así como presentar insuficiencia cardiaca descompensada o sepsis como motivo de ingreso, en aquellos pacientes con patología médica, fueron los principales factores de riesgo observados.

El número de factores de riesgo de ETEV adquiridos por los pacientes durante su ingreso fue de 3 (RIC 2-5). Tres de cada cuatro pacientes adquirieron dos o más factores de riesgo secundariamente a su ingreso. De esta forma, el ingreso en las unidades de críticos multiplicó entre 3 y 5 veces el número de factores de riesgo de ETEV de los pacientes.

**Tabla 11. Factores de riesgo adquiridos al ingreso en la Unidad.**

| | Patología médica N (%) | Patología quirúrgica N (%) | Politraumatismo N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Ventilación Mecánica | 228 (48%) | 92 (40%) | 39 (62%) | 359 (46%) |
| Sedación | 181 (38%) | 70 (30%) | 38 (62%) | 290 (37%) |
| Relajación muscular | 38 (8%) | 11 (5%)) | 12 (22%) | 61 (8%) |
| Soporte vasoactivo | 133 (28%) | 50 (21%) | 12 (20%) | 195 (25%) |
| Politransfusiones | 43 (9%) | 23 (10%) | 11 (18%) | 77 (10%) |
| Catéter Venoso Central | 348 (73%) | 208 (90%) | 57 (93%) | 613 (79%) |
| Inmovilización > 48 horas | 329 (69%) | 148 (64%) | 44 (72%) | 522 (67%) |
| Depuración extrarrenal | 40 (8%) | 15 (6%) | - | 55 (7%) |
| ICC o IAM | 115 (24%) | - | - | 115 (24%) |
| Reagudización EPOC | 27 (6%) | - | - | 27 (6%) |
| ACVA | 61(13%) | 24 (10%) | - | 85 (11%) |
| Sepsis | 131 (27%) | 54 (23%) | - | 185 (24%) |
| Trombopenia por Heparina | 5 (1%) | 3 (1%) | 2 (4%) | 10 (1%) |
| **Número Factores Riesgo** | **3 (RIC 2-5)** | **3 (RIC 1-4)** | **4 (RIC 2-5)** | **3 (RIC 2-5)** |

El número de factores de riesgo adquiridos con el ingreso fue mayor en los pacientes que presentaban politraumatismo (3,9 ± 1,9) o patología médica (3,3 ± 2,1) que en aquellos con patología quirúrgica (2,9 ± 2,1) ($p < 0.05$).

Sin embargo, tomando en consideración tanto los factores previos como los adquiridos por su ingreso, no existieron diferencias en el número total de factores de riesgo en función de la patología principal que motivó su ingreso, médica, quirúrgica o politraumatismo (mediana 4; RIC 3-6).

## 2. Estratificación del riesgo de ETEV.

Todos los pacientes fueron valorados individualmente en función de la escala de riesgo propuesta (tabla 6).

Según esta escala, de los 777 pacientes analizados, únicamente 16 (2,1%) presentaban un riesgo bajo de ETEV. En este grupo no quedó incluido ningún paciente con patología quirúrgica o con politraumatismo y todos ellos tendrían patología médica (16/ 481; 3,4%) (Tabla 12).

**Tabla 12. Estratificación de riesgo de ETEV según el modelo propuesto.**

| | | Patología médica N (%) | Patología quirúrgica N (%) | Politraumatismo N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Riesgo bajo | Paciente estable **Escala Caprini < 1** | 16 (3,4%) | – | – | 16 (2,1%) |
| Riesgo alto | Paciente estable o inestable **Escala Caprini 2-4** | 103 (21,4%) | 12 (5%) | – | 115 (14,8%) |
| Riesgo muy alto | Paciente estable o inestable **Escala Caprini ≥ 5** | 362 (75,3%) | 224 (95%) | 60 (100%) | 646 (83,1%) |

El 15 % de los pacientes (115/777) presentaban un riesgo alto de ETEV. En este estrato quedaron incluidos un 5% (12/236) de los pacientes con patología quirúrgica y un 21,4% (103/481) de aquellos que presentaban patología médica.

Según nuestra escala y congruentemente con el número de factores de riesgo que presentaban los pacientes (mediana de 4 y con RIC 3-6), la mayor parte de ellos, un 83% (493/777), quedaron estratificados como de riesgo muy alto de ETEV.

Todos los pacientes con politraumatismo quedaron incluidos en este grupo, así como la mayoría de pacientes con patología quirúrgica (95%; 224/236) y también un amplio porcentaje de pacientes con patología médica (75,3%; 362/481).

### 3. Factores de riesgo de hemorragia y contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica.

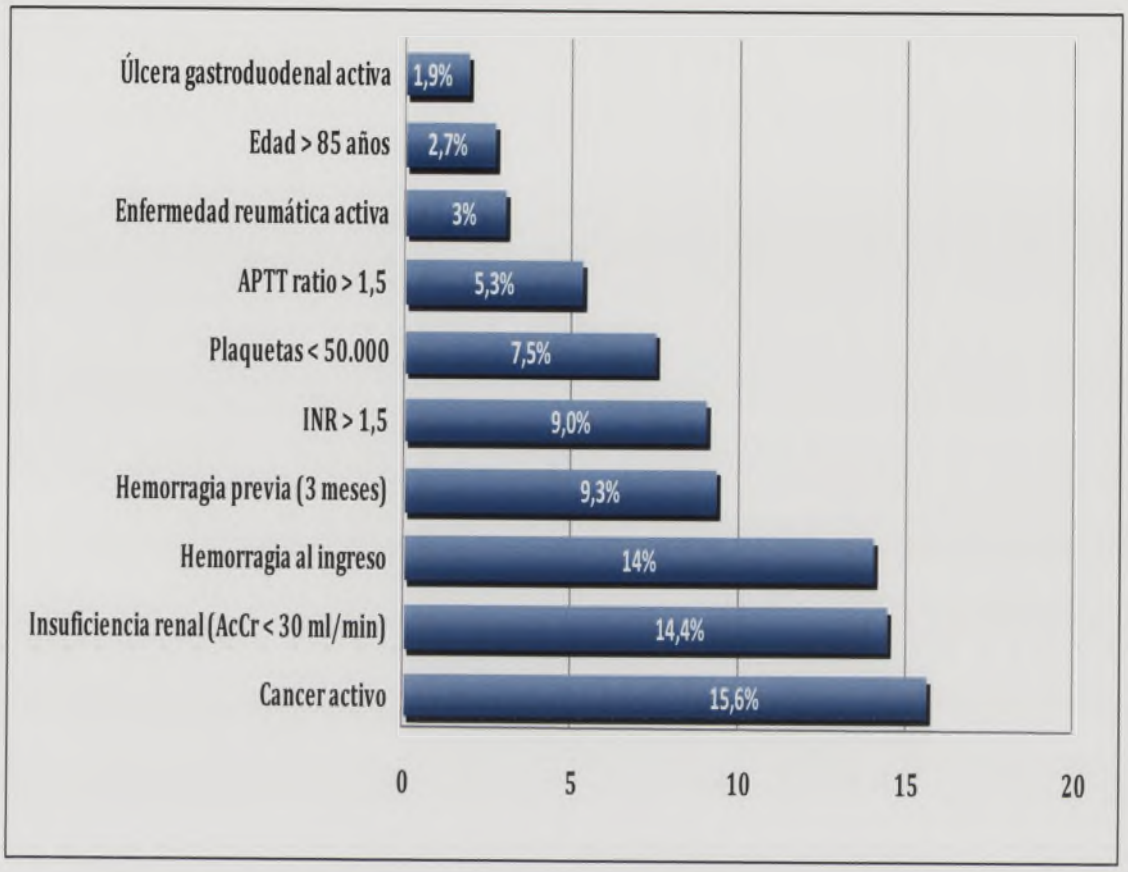
Los principales factores de riesgo de hemorragia encontrados en los pacientes analizados fueron: cáncer activo, insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 mil/min), evento hemorrágico en los tres meses previos, hemorragia como motivo de ingreso, así como alteraciones en la coagulación y en el recuento del número de plaquetas (Figura 5).

Considerando la estimación del riesgo de hemorragia propuesta el 39% de los pacientes analizados (303/777) presentaba un riesgo elevado de sangrado.

No se apreciaban diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con riesgo alto de hemorragia teniendo en cuenta los principales motivos de ingreso: patología médica 40%, patología quirúrgica 38% y politraumatismo 33% ($p > 0.05$).

Considerando la estimación del riesgo de hemorragia propuesta el 39% de los pacientes analizados (303/777) presentaba un riesgo elevado de sangrado.

**Figura 5. Factores relacionados con aumento en el riesgo de hemorragia.**

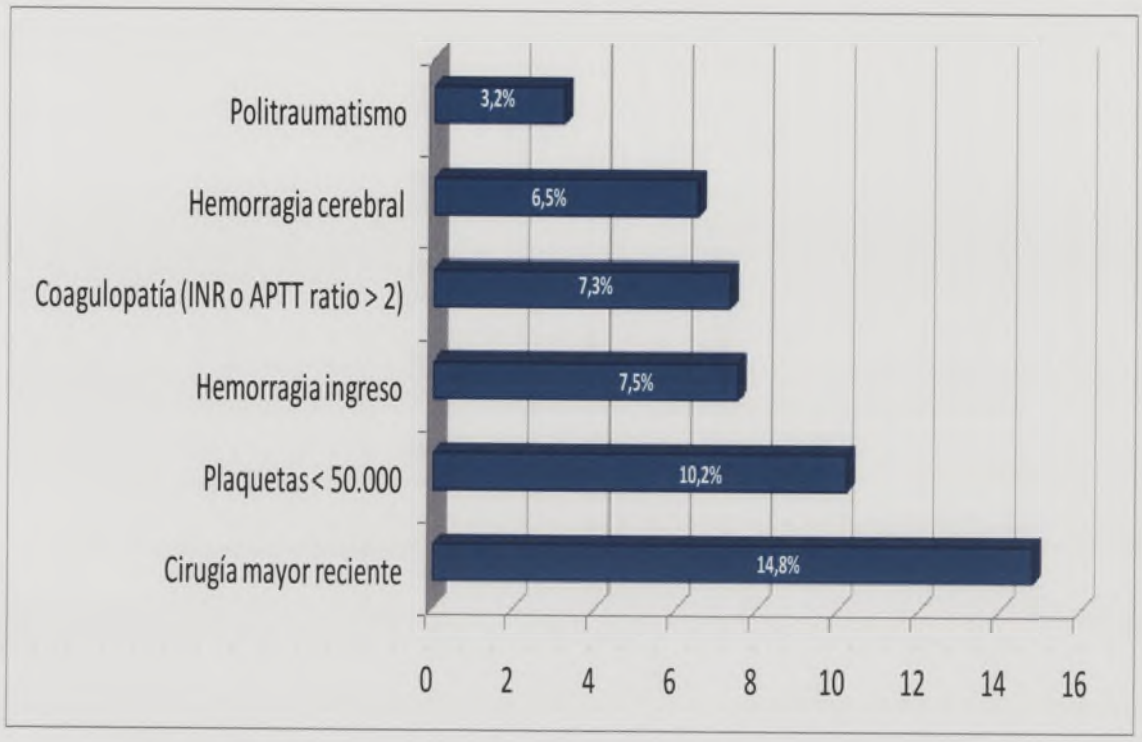



No se apreciaban diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con riesgo alto de hemorragia teniendo en cuenta los principales motivos de ingreso: patología médica 40%, patología quirúrgica 38% y politraumatismo 33% ($p > 0.05$).

En la figura 6 se detallan aquellas circunstancias que, según nuestro criterio y tras valorar lo descrito en la literatura, fueron consideradas contraindicaciones absolutas para la utilización de profilaxis farmacológica.

El 27,5% de todos los pacientes (214/777) presentaba alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica, existiendo un porcentaje mayor, aunque no significativo, en los pacientes cuyo motivo de ingreso fue politraumatismo (31,7%) o patología quirúrgica (27,9%) respecto aquellos que presentaban patología médica (25,2%) ($p > 0.05$).

**Figura 6. Contraindicaciones para utilización de profilaxis farmacológica.**



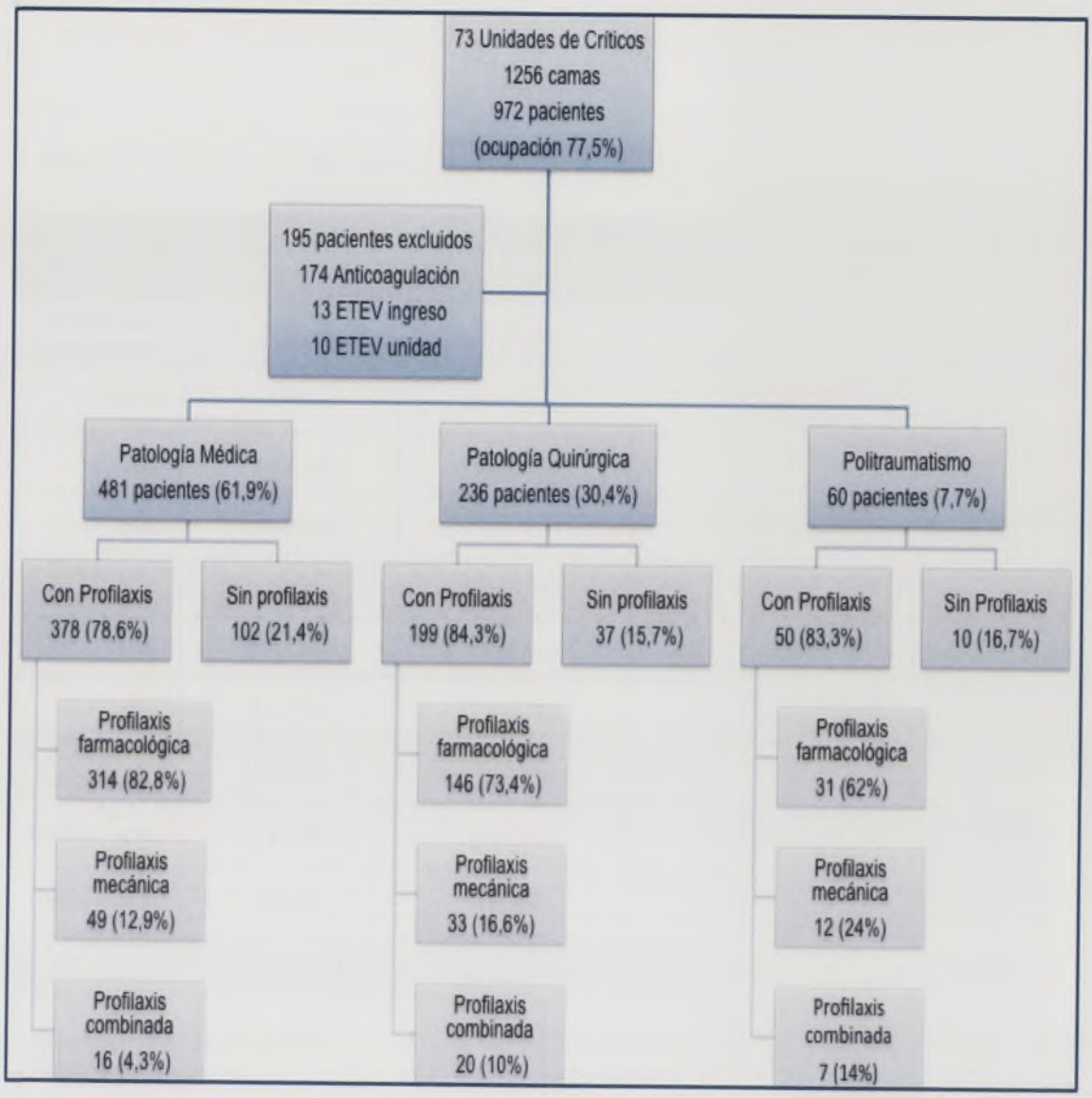

## 4. Medidas de profilaxis de ETEV utilizadas.

De los 777 pacientes incluidos en el estudio 627 (80,7%) recibían alguna medida de profilaxis el día que se realizó el corte de prevalencia.

El porcentaje de pacientes con patología quirúrgica (84,3%; 199/236) y con politraumatismo (93,3%, 50/60) que recibía alguna medida de profilaxis era mayor que el de aquellos pacientes que presentaban patología médica (78,6%; 378/481), aunque no alcanzó la significación estadística (RR 1.48, IC 95% 0.98-2.22) (Figura 7).

En la mayoría de los pacientes que recibían alguna medida de profilaxis (75%) ésta se inició el mismo día de ingreso en la unidad, aunque en uno de cada cuatro pacientes el inicio de la profilaxis se demoró más allá del primer día (mediana 0 día; RIC 0-1).

**Figura 7. Medidas de profilaxis de ETEV utilizadas en las Unidades encuestadas.**




Aquellos pacientes que habían ingresado por politraumatismo presentaban una mayor demora en el inicio de la profilaxis respecto a los pacientes ingresados por patología médica (2,2 ± 2,3 días vs 1,3 ± 2,7 días) o por patología quirúrgica (1,3 ± 1,7 días) (p=0.05).

Teniendo en cuenta la estancia de los pacientes en las unidades, convendría destacar que hasta un 25% de los mismos había estado durante su ingreso más de dos días sin profilaxis (mediana 1 día; RIC 0-2).

Las diferentes medidas de profilaxis de ETEV y la frecuencia con la que se utilizaban según los motivos principales de ingreso figuran en la tabla 13.

**Tabla 13. Medidas de profilaxis de ETEV utilizada en los pacientes.**

| | Patología médica N (%) | Patología quirúrgica N (%) | Patología traumatológica N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Profilaxis farmacológica** | 314 (65,3%) | 146 (61,9%) | 31 (51,6%) | **491 (63,2%)** |
| **HBPM[1]** | 303 (63%) | 144 (61%) | 30 (50%) | **477 (61,4%)** |
| **HNF[2]** | 1 (0,2%) | 2 (0,4%) | - | **3 (0,4%)** |
| **Otros** | 10 (2,1%) | - | 1 (1,7%) | **11 (1,4%)** |
| **Profilaxis mecánica** | 49 (10,2%) | 33 (14,4%) | 12 (20%) | **94 (12,2%)** |
| **SCNI[3]** | 40 (8,3%) | 23 (9,7%) | 11 (18,3%) | **74 (9,5%)** |
| **MCG[4]** | 9 (1,9%) | 10 (4,2%) | 1 (1,7%) | **20 (2,6%)** |
| **Profilaxis combinada** | 15 (3,1%) | 20 (8,5%) | 7 (11,7%) | **42 (5,4%)** |
| **HBPM + SCNI** | 12 (2,5%) | 14 (5,9%) | 5 (8,3%) | **31 (3,8%)** |
| **HBPM + MCG** | 3 (0,6%) | 6 (2,5%) | 2 (3,3%) | **11 (1,4%)** |
| **Sin Profilaxis** | 103 (21,4%) | 37 (15,7%) | 10 (16,7%) | **150 (19,3%)** |

1 Heparina de bajo peso molecular
2 Heparina no fraccionada
3 Sistema compresión neumático intermitente
4 Medias de compresión graduada

En los pacientes que recibían profilaxis, la medida más frecuentemente utilizada fue la farmacológica en el 63,2% (491/777). La profilaxis mecánica se utilizaba en un 12,2% de los pacientes (94/77) y un 5,4% (42 pacientes) tenían una combinación de profilaxis farmacológica y mecánica.

La profilaxis farmacológica fue utilizada con mayor frecuencia en los pacientes con patología médica (65,3%) y quirúrgica (61,9%) que en los pacientes politraumatizados (51,6%), mientras que la profilaxis mecánica fue mas utilizada en estos últimos (20% vs 10,2% y 14,4%, respectivamente), en ninguno de los dos casos existieron diferencias

estadísticamente significativas. En cambio, el porcentaje de pacientes con patología quirúrgica o con politraumatismo que recibían profilaxis combinada fue significativamente mayor (8,5% y 11,7% vs 3,1%, respectivamente) ($p< 0.05$).

### 4.1. Utilización de profilaxis farmacológica:

De los pacientes en los que se utilizó profilaxis farmacológica (incluidos aquellos con profilaxis combinada) el fármaco más frecuentemente utilizado fue la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en un 97% de los casos (519/533).

En aquellos pacientes que recibieron en algún momento profilaxis farmacológica, el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio de su administración fue de 1 día (RIC 1-2). En uno de cada cuatro pacientes el inicio de la profilaxis farmacológica se demoró más allá del segundo día.

A este respecto, hacer referencia al hecho de que en los pacientes con politraumatismo el inicio de la profilaxis farmacológica tuvo una mayor demora (3,8 ± 3,1 días) que en aquellos pacientes con patología médica (1,8 ± 3,7 días) o quirúrgica (1,9 ± 2,2 días) ($p= 0.09$).

La enoxaparina fue la HBPM que más frecuentemente se estaba utilizando, en el 76,8% de los pacientes (397/519). La frecuencia de utilización del resto de las HBPM fue la siguiente: bemiparina en el 18,4% (95/519), fraxiparina 1,9% (10 pacientes), dalteparina 1,7% (9 pacientes) y nadroparina 1,2% (6 pacientes).

**Ajuste de la dosis de HBPM**: únicamente en cuatro pacientes (0,8%) se ajustaba la dosis de HBPM según los niveles de factor anti-Xa, aunque en un 15% de los pacientes que las recibían (78/519) se administró una dosis diferente a la habitual:

- Por deterioro severo de la función renal (aclaramiento de creatinina menor a 30 mil/min) se disminuyó la dosis de HBPM en el 6,6% de los pacientes (34/519).

- Por riesgo elevado de hemorragia se disminuyó la dosis de HBPM en el 2,7% de los pacientes (14/519).

- Por presencia de obesidad mórbida se aumentó la dosis de HBPM en el 2,9% de los pacientes (15/519).

- Por riesgo elevado de ETEV se aumentó la dosis de HBPM en el 2,9% de los pacientes (10/519).

- Por situación de anasarca se aumentó la dosis de HBPM en un único paciente.

**Complicaciones relacionadas con la utilización de heparina**: Hasta el día de realización de la encuesta 6 pacientes que habían recibido profilaxis farmacológica (1,1%) presentaron alguna complicación hemorrágica en relación con su administración, aunque en sólo dos casos fue considerada relevante (requerimiento de transfusiones o compromiso vital).

Respecto a la trombopenia inducida por heparina, únicamente en dos pacientes (0,4%) se confirmó el diagnóstico, aunque existió sospecha clínica en 15 pacientes (2,8%).

### 4.2. Utilización de profilaxis mecánica:

Los métodos mecánicos eran utilizados como única medida de profilaxis en el 12,2% de los pacientes (94/777), aunque solo eran aplicados al 38,3% (82/214) de aquellos que tenían indicación para su uso al presentar alguna contraindicación para la administración de profilaxis farmacológica.

Un SCNI era el método mecánico de profilaxis más utilizado (incluyendo la profilaxis combinada), en el 77% de los pacientes (105/136).

La distribución de los sistemas mecánicos de profilaxis fue: 41% SCNI completo, 28% SCNI hasta pantorrilla y 5% SCNI plantar.

Se constató alguna contraindicación para la utilización de los sistemas mecánicos de profilaxis en el 4,6% de los pacientes (36/777), principalmente por lesiones severas de extremidades inferiores y arteriopatía periférica.

### 4.3. Utilización de profilaxis combinada:

La profilaxis combinada, medidas farmacológicas y mecánicas simultáneas, se utilizó en el 5,4% de los pacientes (42/777). Esta modalidad de profilaxis fue más utilizada en los pacientes con politraumatismo (11,7%) y con patología quirúrgica (8,5%) que en aquellos cuyo motivo de ingreso era una patología médica (3,1%) ($p< 0.05$).

La utilización de un SCNI (principalmente de pierna completa) añadido a una HBPM fue la combinación de medidas de profilaxis más frecuentemente utilizada (80,5%).

De aquellos pacientes estratificados en nuestra escala como de riesgo muy elevado y que no presentaran contraindicaciones para ninguno de los métodos de profilaxis, únicamente el 9,5% (27/284) recibían esta modalidad de profilaxis.

A este respecto, merece la pena hacer mención al bajo porcentaje de pacientes con patología médica y riesgo muy elevado de ETEV (3,4%) que estaban recibiendo profilaxis combinada. Cierto es, como discutiremos más adelante, que en este grupo de pacientes aún presentando riesgo muy elevado de ETEV las guías no contemplan la utilización de esta modalidad de profilaxis.

## 5. Ausencia de profilaxis.

Ciento cincuenta pacientes (19,3%) no recibían ningún tipo de profilaxis de ETEV el día que se realizó el corte de prevalencia. Este hecho fue más frecuente en los pacientes con patología médica (21,4%) que en aquellos con patología quirúrgica (15,7%) o con politraumatismo (16,7%) (p= 0.04).

Los motivos argumentados en la encuesta por los médicos responsables de cada unidad para justificar la ausencia de profilaxis fueron:

- Métodos mecánicos de profilaxis no disponibles para el caso de pacientes con contraindicación para profilaxis farmacológica: 34% (51/150).
- Ausencia de motivo, es decir sin ninguna justificación: 28% (42 pacientes).
- No considerada necesaria la profilaxis: 16,6% (25 pacientes).
- Contraindicación para ambos tipos de profilaxis: 5,4% (8 pacientes).
- Otras causas sin especificar: 16% (24 pacientes).

Un dato importante que conviene destacar es que tres de cada cuatro pacientes que no recibían ninguna medida de profilaxis (117/150) presentaban un riesgo alto de hemorragia y/o alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica.

## ANÁLISIS DE LA ADHESIÓN A LAS MEDIDAS DE PROFILAXIS

Con la intención de facilitar la valoración de la adherencia a las recomendaciones de profilaxis existentes se decidió realizar un análisis por separado tanto de los factores asociados a la ausencia de profilaxis, como de los factores asociados a una profilaxis inadecuada.

En ambos casos los factores o variables (características de los pacientes) que se incluyeron en el análisis fueron:

- Motivo general de ingreso o tipo de paciente: patología médica, quirúrgica o politraumatismo.
- Presencia de comorbilidades en general y cada una en particular: cardiopatía, neumopatía, hepatopatía, nefropatía e inmunodepresión.
- Gravedad de los pacientes medida por las escalas APACHE II y SOFA.
- Factores de riesgo de ETEV (Tablas 8 y 9).
- Riesgo alto de hemorragia.
- Contraindicación para la utilización de los diferentes tipos de profilaxis.
- Utilización de protocolo de profilaxis de ETEV.
- Utilización de escalas de riesgo de ETEV para adecuar la profilaxis.

## 1. Análisis de los factores asociados con la ausencia de profilaxis.

Las guías de práctica clínica del ACCP 2012 recomiendan para el paciente crítico (grado 2C) la utilización de alguna medida de profilaxis frente a la no utilización de profilaxis.

Atendiendo a esta recomendación, el incumplimiento más grave producido en los pacientes analizados fue la ausencia de profilaxis, constatado en 150 pacientes de los 777 analizados (19,3%).

En el análisis univariante los factores que se asociaron con una situación de ausencia de profilaxis de ETEV quedan reflejados en la tabla 14.

**Tabla 14. Factores asociados a la ausencia de profilaxis en el análisis univariante.**

| | Riesgo relativo (RR) | Intervalo confianza 95% |
|---|---|---|
| **Edad > 70 años** | 0.64 | 0.43 - 0.95 |
| **Ventilación mecánica** | 0.69 | 0.48 - 0.99 |
| **Inmovilización en cama > 48 horas** | 0.64 | 0.44 - 0.92 |
| **Contraindicación profilaxis farmacológica** | 16.25 | 10.62 - 24.87 |
| **Riesgo elevado de hemorragia** | 2.67 | 1.86 - 3.84 |
| **Utilización protocolo profilaxis ETEV** | 0.54 | 0.36 - 0.82 |
| **Uso de escala de riesgo de ETEV** | 0.13 | 0.03 - 0.53 |

RR < 1 se asocian a disminución del riesgo de ausencia de profilaxis
RR >1 se asocian a aumento del riesgo de ausencia de profilaxis

Una edad mayor de 70 años, el requerimiento de soporte respiratorio artificial y la inmovilidad en cama más de 48 horas fueron los únicos factores de riesgo de ETEV que se asociaron a un menor riesgo de no recibir profilaxis.

La presencia en los pacientes de un riesgo elevado de hemorragia y de alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica se asoció a un aumento en el riesgo de no recibir profilaxis.

Aquellos pacientes que estaban ingresados en unidades donde se utilizaba algún protocolo de profilaxis, así como alguna escala de riesgo de ETEV, presentaron un menor riesgo de no recibir profilaxis.

Tras realizar el análisis multivariante, requerir soporte respiratorio artificial (ventilación mecánica), la inmovilidad en cama más de 48 horas y el ingreso en unidades que utilizaban protocolos de profilaxis y escalas de riesgo de ETEV se confirmaron como factores asociados independientemente con una reducción del riesgo de no recibir profilaxis (tabla 15).

**Tabla 15. Factores independientes asociados a la ausencia de profilaxis.**

| | |
|---|---|
| **Ventilación mecánica** | OR 0.51; IC 95% 0.31 - 0.83 |
| **Inmovilización en cama > 48 horas** | OR 0.51; IC 95% 0.31 - 0.84 |
| **Utilización protocolo profilaxis ETEV** | OR 0.56; IC 95% 0.33 - 0.97 |
| **Uso de escala de riesgo de ETEV** | OR 0.12; IC 95% 0.02 - 0.59 |
| **Contraindicación profilaxis farmacológica** | OR 24.51; IC 95% 14.83 - 40.51 |

La única variable que se asoció de manera independiente con no recibir ninguna medida de profilaxis fue la contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica (tabla 15).

## 2. Análisis de los factores asociados con una profilaxis inadecuada.

Las guías de práctica clínica del ACCP 2012 recomiendan la utilización de profilaxis farmacológica (recomendación 1B) o mecánica, en caso de contraindicación (recomendación 2C) en pacientes con riesgo alto de ETEV.

Añadido a esto, en aquellos pacientes quirúrgicos o con politraumatismo con riesgo muy alto recomiendan profilaxis farmacológica (recomendación 1B) o combinada (recomendación 2C).

### 2.1 Considerando adecuada tanto la profilaxis farmacológica como la profilaxis combinada en los pacientes con riesgo muy alto de ETEV (recomendación 1B y 2C respectivamente).

Bajo esta consideración 167 pacientes de los 777 analizados (21,5%) del presentaban una profilaxis inadecuada.

Distribuyendo a los pacientes por el motivo general de ingreso destacar que el porcentaje de pacientes con profilaxis inadecuada fue mayor en los que ingresaron por patología médica 23,1% (11/481) que en aquellos que ingresaron por patología quirúrgica 18,8% (44/236) o por politraumatismo 20% (12/60), aunque no alcanzó significación estadística (p= 0,18).

En el análisis univariante los factores que se relacionaron con el hecho de que los pacientes recibieran una profilaxis inadecuada quedan reflejados en la tabla 16.

De los factores de riesgo de ETEV analizados, una edad más avanzada, la inmovilidad en cama más de 48 horas y la necesidad de ventilación mecánica se asociaron a una disminución en el riesgo de recibir una profilaxis inadecuada

**Tabla 16. Factores relacionados con una profilaxis inadecuada en el análisis univariante.**

| | Riesgo relativo (RR) | Intervalo confianza 95% |
|---|---|---|
| **Edad > 70 años** | 0.60 | 0.41 - 0.89 |
| **Inmovilización en cama > 48 horas** | 0.71 | 0.49 - 0.98 |
| **Ventilación mecánica** | 0.56 | 0.37 - 0.86 |
| **Contraindicación profilaxis farmacológica** | 12.11 | 8.16 - 17.96 |
| **Riesgo elevado de hemorragia** | 2.55 | 1.79 - 3.61 |
| **Utilización protocolo profilaxis ETEV** | 0.54 | 0.36 - 0.81 |
| **Uso de escala de riesgo de ETEV** | 0.24 | 0.08 - 0.66 |
| RR < 1 se asocian profilaxis adecuada<br>RR >1 se asocian a profilaxis inadecuada | | |

Aquellos pacientes que estaban ingresados en unidades que utilizaban algún protocolo de profilaxis o alguna escala de riesgo de ETEV presentaron un menor riesgo de recibir una profilaxis inadecuada.

Un riesgo elevado de hemorragia y presentar alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica fueron las únicas variables que se asociaron a un aumento en el riesgo de recibir una profilaxis inadecuada.

Tras realizar el análisis multivariante mediante regresión logística incluyendo en el modelo máximo las variables anteriormente mencionadas, se confirmó que la utilización de ventilación mecánica, la presencia de una edad avanzada, el ingreso en unidades que utilizaban protocolos de profilaxis o escalas de riesgo de ETEV, fueron factores asociados independientemente con recibir una profilaxis adecuada (tabla 17).

**Tabla 17. Factores independientes asociados a una profilaxis inadecuada.**

| | |
|---|---|
| **Ventilación mecánica invasiva** | OR 0.56; IC 95% 0.37 - 0.85 |
| **Edad > 70 años** | OR 0.61; IC 95% 0.38 - 0.96 |
| **Uso de escala de riesgo** | OR 0.31; IC 95% 0.09 - 0.97 |
| **Utilización protocolo profilaxis ETEV** | OR 0.44; IC 95% 0.27 - 0.73 |
| **Contraindicación profilaxis farmacológica** | OR 13.41; IC 95% 8.84 - 20.36 |

Al igual que sucedió cuando analizamos los factores relacionados con la ausencia de profilaxis, la presencia de contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica fue el único factor independiente que aumentó el riesgo de recibir una profilaxis inadecuada.

### 2.2. Considerando adecuada solamente la profilaxis combinada en los pacientes con muy alto riesgo de ETEV (recomendación 2C).

En este apartado, como comentamos con anterioridad, realizamos un análisis del incumplimiento de las medidas de profilaxis bajo el supuesto de que la profilaxis óptima para los pacientes con patología quirúrgica o con politraumatismo con riesgo muy alto de ETEV es la profilaxis combinada (recomendación 2C).

En los pacientes con patología médica, a pesar de tener un riesgo muy alto de ETEV, la profilaxis farmacológica se consideró adecuada, ya que las guías no contemplan la profilaxis combinada para este grupo de pacientes.

Teniendo en cuenta esta consideración el 41,7% (324/777) de los pacientes incluidos en el análisis presentaba una profilaxis de ETEV inadecuada.

Como no podía ser de otra manera, la falta de adhesión a las recomendaciones de profilaxis fue mayor en los pacientes con patología quirúrgica 71,2% (168/236) y con politraumatismo 70% (42/60), que en aquellos pacientes con patología médica 23,1% (111/481) (p= 0,00), donde esta modalidad de profilaxis no está establecida.

Así, los pacientes con politraumatismo y con patología quirúrgica tuvieron entre 3 y 6 veces más riesgo de recibir una profilaxis inadecuada (RR 3,60: IC 95% 2,03-6,38 y RR 6,22; IC 95% 4,44-8,70, respectivamente) que aquellos pacientes con patología médica.

En el análisis univariante los factores que se relacionaron con el hecho de que los pacientes no recibieran una profilaxis adecuada quedan reflejados en la tabla 18.

**Tabla 18. Factores relacionados con una profilaxis inadecuada en el análisis univariante.**

| | Riesgo relativo (RR) | Intervalo confianza 95% |
|---|---|---|
| **Ventilación mecánica invasiva** | 0.77 | 0.57 - 0.93 |
| **Riesgo alto de hemorragia** | 1.43 | 1.06 - 1.91 |
| **Contraindicación profilaxis farmacológica** | 2.46 | 1.78 - 3.41 |
| **Riesgo muy alto en escala de riesgo propuesta** | 2.43 | 1.54 - 3.83 |
| **Motivo ingreso: patología no médica** | 7.73 | 5.58 - 10.70 |
| **Utilización protocolo de profilaxis** | 0.89 | 0.75 - 1.38 |
| **Utilización escala de riesgo** | 0.78 | 0.45 - 1.34 |

RR < 1 se asocian a profilaxis adecuada
RR >1 se asocian a profilaxis inadecuada

Conviene mencionar que bajo este supuesto la utilización de un protocolo de profilaxis o de alguna escala de riesgo tuvo una tendencia no significativa a mejorar el cumplimiento de las medidas de profilaxis.

Las variables que se relacionaron con una profilaxis inadecuada fueron la presencia de un riesgo ato de hemorragia y de alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica.

El hecho de presentar un riesgo muy alto de ETEV en la escala que propusimos se asoció a un mayor incumplimiento de la profilaxis y consecuentemente aquellos pacientes que no presentaban patología médica tuvieron un mayor riesgo de recibir una profilaxis inadecuada.

En el análisis multivariante se incluyeron las variables significativas del análisis univariante a las que se añadieron la utilización de un protocolo de profilaxis y de escalas de riesgo, dada su importancia clínica y relevancia en los supuestos anteriores. Así, Las variables que se asociaron de manera independiente con una profilaxis inadecuada quedan reflejadas en la tabla 19.

**Tabla 19. Factores independientes asociados a una profilaxis inadecuada.**

| | |
|---|---|
| **Utilización protocolo profilaxis ETEV** | OR 0.66; IC 95% 0.45 - 0.98 |
| **Utilización de escala de riesgo** | OR 0.49; IC 95% 0.24 - 0.98 |
| **Ventilación mecánica** | OR 0.70; IC 95% 0.49 - 0.99 |
| **Contraindicación profilaxis farmacológica** | OR 3.91; IC 95% 2.5 - 6.10 |
| **Motivo de ingreso: patología no médica** | OR 11.09; IC 95% 7.63 - 16.12 |

Como sucedió en los supuestos anteriores se confirmaron la utilización de protocolos de profilaxis y de alguna escala de riesgo como factores protectores para no recibir una profilaxis inadecuada

Es importante señalar que en este supuesto, donde se ha considerado adecuada solamente la utilización de profilaxis combinada en los pacientes quirúrgicos o con politraumatismo de riesgo muy alto, precisamente éstos tuvieron un mayor riesgo de recibir una profilaxis inadecuada.

La contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica siguó manteniéndose como el único factor asociado a un aumento en el riesgo de recibir una profilaxis inadecuada.

# DISCUSIÓN

# DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa representa en la actualidad uno de los principales problemas sociosanitarios debido a su alta morbimortalidad y a los grandes costes económicos que ésta conlleva [2-4].

A pesar del mejor conocimiento de la enfermedad y del mayor arsenal terapéutico para su prevención, los estudios epidemiológicos realizados en la última década aportan datos donde parece existir un aumento global de su tasa de incidencia [2].

Por tanto, se entiende la necesidad de profundizar en este problema desde la reflexión de que sólo a partir del conocimiento de cómo se está realizando diariamente la profilaxis de la ETEV en los hospitales, y más concretamente en las unidades que atienden pacientes críticos, podremos encontrar estrategias que puedan disminuir la incidencia de esta complicación.

La ACCP, en la conferencia de consenso realizada en el año 2008 [6], ya recalcó la importancia de desarrollar e instaurar estrategias dirigidas a la prevención de la ETEV, proponiendo una recomendación firme de instaurar políticas activas de tromboprofilaxis en las unidades que atienden a pacientes críticos.

Además, en sus últimas guías de práctica clínica publicadas en el año 2012 [28, 29], hacen una referencia especial a la importancia de considerar los factores de riesgo para trombosis y el contexto clínico de los pacientes a la hora de plantear la mejor opción de profilaxis.

Los datos aportados en el estudio publicado por Sud S. et al [62] en el año 2011 son una buena prueba de ello. Así, en sus conclusiones ponen de manifiesto que una utilización adecuada de las diferentes medidas de profilaxis, junto con cualquier tipo de programa educativo-divulgativo basado en incrementar la adherencia a las recomendaciones sobre profilaxis propuestas, son una buena estrategia para mejorar la prevención de esta complicación y probablemente la mejor medida a aplicar en términos de coste-efectividad.

En este sentido, el objetivo principal de nuestro trabajo de investigación y por el que, a nuestro juicio, adquiere una especial relevancia, radica en haber intentado conocer con la mayor exactitud posible la realidad sobre los aspectos esenciales relacionados con la profilaxis de la ETEV en las unidades que atienden a los pacientes críticos de nuestro país.

La importancia clínica que tiene la ETEV contrasta con el escaso número de estudios epidemiológicos publicados sobre su prevención en el ámbito del paciente crítico. No obstante, los cuatro estudios que hemos considerado más representativos y que nos servirán de referencia para contrastar nuestros resultados son los descritos a continuación:

1) *Prevention of venous thromboembolism in critically ill patients: a Franco-Canadian Cross-sectional Study,* publicado en el año 2003 [53]. Estudio de corte de prevalencia realizado en un único día (24 horas) con la participación de 143 UCIs. El porcentaje de unidades que participaron fue del 50% sobre el previsto inicialmente y consiguió reclutar 1222 pacientes, todos ellos con patología médica.

2) *Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism,* publicado en el año 2007 [15]. Estudio internacional con la participación de 56 hospitales de 12 países de diferentes continentes. No se especificó el porcentaje de unidades participantes y en su diseño se incluían los diez primeros pacientes hospitalizados por patología médica en un día concreto (primero de mes). De los más de 15.000 pacientes reclutados, aproximadamente un 10% (1296) fueron pacientes críticos.

3) *Venous thromboembolism prophylaxis in the critically ill: a point prevalence survey of current practice in Australian and New Zealand intensive care unit*, publicado en el año 2010 [54]. Estudio de corte de prevalencia realizado en un único día (24 horas) donde participaron 30

UCIs polivalentes, sin especificar el porcentaje de unidades participantes. Consiguió reclutar 502 pacientes con diversos tipos de patologías.

4) *Coagulation Day 2010: an Austrian survey on the routine of thromboprophylaxis in intensive care*, publicado en el año 2012 [55]. Estudio de corte de prevalencia realizado en un único día (24 horas), con la participación de 59 UCIs polivalentes (58% de las previstas) y con un reclutamiento total de 325 pacientes.

Como datos principales a destacar, cuando se analizan en su conjunto estos estudios, sorprende el elevado porcentaje de pacientes críticos que no estaban recibiendo ninguna medida de profilaxis, que oscilaba entre el 5% y el 28%. Además, de aquellos pacientes que estaban recibiendo alguna medida de profilaxis, ésta era inadecuada en un alto porcentaje de los mismos, con un rango que variaba desde el 19% al 60% (figura 1).

Las principales situaciones clínicas relacionadas con estos porcentajes elevados de ausencia o inadecuada profilaxis fueron, por una parte la no utilización de profilaxis mecánica cuando existía alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica y por otra la escasa utilización de profilaxis combinada en pacientes considerados de muy alto riesgo de ETEV. Ambos aspectos, a la vista de nuestros resultados, serán ampliamente discutidos con posterioridad.

Teniendo como referencia la metodología utilizada en estos estudios y para conseguir nuestro objetivo principal, es decir conocer y analizar el cumplimiento de las medidas de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa recomendadas para el paciente crítico, optamos por la realización de un estudio descriptivo de prevalencia o corte de prevalencia, considerando que este tipo de estudio es el más adecuado para caracterizar y describir un suceso epidemiológico como el que nos ocupa [63].

Además, debido a la facilidad que nos brindan las nuevas tecnologías, principalmente la utilización de la red Internet, para obtener los datos necesarios para nuestro propósito decidimos realizarlo a través de una encuesta electrónica. Creemos que esta fórmula de obtención de datos está en la actualidad suficientemente validada,

ya que ha sido utilizada previamente en otros estudios epidemiológicos similares al nuestro recientemente publicados, como los realizados por Schaden E et al. en el año 2012 (Coagulation Day 2010: An Austrian survey on the routine of thromboprophylaxis in intensive care) [55] y por García-Olivares P et al. en el año 2013 (Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente crítico: aproximación a la práctica clínica en la Comunidad de Madrid) [56].

Siendo conscientes de la imposibilidad de abarcar la totalidad de las unidades de críticos del país y por tanto la totalidad de pacientes críticos ingresados, se decidió mediante una técnica de muestreo seleccionar una parte o muestra del conjunto de la población que nos permitiera, a partir de los resultados obtenidos en ella, inferir los resultados de la población general. En nuestro caso se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia [63, 64], aunque intentando en la manera de lo posible que la muestra obtenida incluyera las principales unidades de críticos de todos los territorios geográficos del país. Finalmente todas las comunidades autónomas y sus hospitales más representativos quedaron representados.

Por otro lado, el tamaño muestral que requería nuestro estudio para que los resultados obtenidos, tanto de la prevalencia de ausencia de profilaxis como de la prevalencia de la adherencia a las recomendaciones de profilaxis, fuera significativo y no se alejara más del 5% del verdadero porcentaje del conjunto de la población (alcanzar un nivel de significación estadístico del 95%, con una precisión o amplitud de intervalo que no excediera el 5%) y teniendo en cuenta que según lo descrito en la literatura la prevalencia promedio de ambos sucesos es de alrededor del 15% y del 35% respectivamente, fue estimada en 354 pacientes.

Esta cifra fue ampliamente superada en nuestro estudio donde conseguimos incluir cerca de 800 pacientes, situándonos en este aspecto algo por debajo de los dos grandes estudios epidemiológicos internacionales, con un reclutamiento por encima de los 1000 pacientes, pero bastante por encima de los otros estudios nacionales como el realizado en Austria, con algo más de 300 pacientes.

Finalmente, una vez analizadas las características de los pacientes que quedaron incluidos en el estudio consideramos que nuestra muestra es bastante representativa de

lo que representa el paciente crítico. Así, en la población estudiada quedaron incluidas prácticamente todos los tipos de patologías, tanto las subsidiarias de tratamiento médico como aquellas subsidiarias de tratamiento quirúrgico. Además, los aspectos más característicos y específicos de los pacientes críticos como son, entre otros, su elevada gravedad (medida por las escalas APACHE II y SOFA) y el uso de dispositivos de soporte vital artificial (ventilación mecánica invasiva, dispositivo de hemofiltración veno-venosa contínua, etc) quedaron también fielmente reflejados.

Mencionar brevemente como recuerdo para la discusión de los resultados obtenidos, que de las diferentes sociedades científicas, que a través de sus conferencias de consenso han propuesto directrices o recomendaciones para la prevención de la ETEV [5, 28-30, 43, 49, 50], las guías basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians (ACCP) son probablemente las más internacionalmente utilizadas y las recomendaciones que proponen sobre profilaxis en su novena conferencia de consenso del año 2012, las que van a servir como referencia en este estudio [28, 29].

Destacar también que, aunque desde hace más de veinte años la ACCP [65] ha promulgado guías de práctica clínica con recomendaciones sobre la profilaxis de ETEV, las primeras que incluyeron recomendaciones específicas para los pacientes críticos son de hace poco más de diez años [1]. En todas ellas los pacientes críticos han sido considerados de riesgo alto de ETEV y por lo tanto subsidiario de recibir profilaxis. Bien es cierto que con un grado de recomendación que paradójicamente ha ido decreciendo desde una recomendación 1A en las guías del año 2004 (evidencia y recomendación altos) [1] a una recomendación 2C en las guías más recientes (evidencia baja y sugerencia) [28]. Probablemente unos criterios sobre la evidencia cada vez más estrictos establecidos por el GRADE Working Group [52] puedan ser los responsables de este hecho, sin implicar necesariamente una disminución en la relevancia clínica de esta complicación.

A continuación, en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, iremos desglosando y discutiendo los aspectos más relevantes de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes críticos.

## 1. Profilaxis de ETEV en el paciente crítico.

Las recomendaciones actuales del ACCP 2012 realizan la sugerencia de utilizar alguna medida de profilaxis de ETEV en los pacientes críticos (*grado de recomendación 2 con grado de evidencia C)* [28].

Como primera reflexión, parece incuestionable que existen pocos estudios clínicos de calidad sobre profilaxis (ensayos clínicos) realizados específicamente en el paciente crítico, lo que impide que se tenga un grado de evidencia alto sobre su eficacia e imposibilita que se realice una recomendación firme sobre su utilización. También es poco cuestionable que en él convergen una gran diversidad de pacientes con patología médica aguda, quirúrgica o con politraumatismo, en los que existe una evidencia alta de la eficacia de la profilaxis y una consecuente recomendación robusta para su utilización (grado 1B) [29, 30]. Parece pues poco razonable otorgar una recomendación de profilaxis menos firme en el paciente crítico que en otros grupos de pacientes incluidos en él y, aunque sólo fuera por extrapolación, al menos debería tener el mismo grado de recomendación a la hora de plantear su profilaxis óptima.

Por razones obvias, en el futuro no se van a poder desarrollar nuevos ensayos clínicos que enfrenten la utilización de profilaxis frente a la utilización de un placebo, lo que implica que, ni el grado de evidencia, ni consecuentemente la recomendación que ésta conlleva, podrán variar de manera significativa.

No obstante, como ya comentamos en la introducción del tema al tratar la escala GRADE [52] que clasifica la evidencia, este hecho debería de ser un acicate para que se plantearan nuevas líneas de investigación que intentaran mejorar esta evidencia y aumentaran la firmeza de las recomendaciones actuales. Ejemplo de ello podrían ser ensayos clínicos que valorasen el beneficio de la profilaxis mecánica en los pacientes con contraindicación para la profilaxis farmacológica, el posible beneficio de la profilaxis combinada en pacientes con riesgo muy alto de ETEV, con independencia de la patología que motivase su ingreso o incluso el impacto que pudiera tener sobre la incidencia de ETEV la aplicación y el cumplimiento estricto de algún protocolo de profilaxis que incluyera las medidas anteriormente mencionadas.

Añadir que otras sociedades científicas han publicado recientemente guías de práctica clínica que han otorgado una evidencia alta y una recomendación firme para la utilización de profilaxis en este grupo de pacientes [5, 49, 50].

Más allá de los matices propios de cada una de las guías publicadas, que deben ajustarse a las reglas propuestas para efectuar sus recomendaciones, creemos que actualmente prácticamente nadie cuestiona que el paciente crítico presenta un alto riesgo de ETEV y que la utilización de medidas de profilaxis para su prevención deberían formar parte de su manejo integral.

Si bien es cierto que las revisiones sistemáticas de la literatura y meta-análisis no permiten asignar un nivel alto de evidencia y generar recomendaciones firmes, si pueden ser referencias indirectas siendo de utilidad para acercarse al problema de la prevención de la ETEV en el grupo de pacientes que nos ocupa.

Alhazzani W et al. [66], tras realizar un análisis de 7.226 pacientes críticos, pusieron de manifiesto el beneficio de la profilaxis farmacológica frente a la ausencia de profilaxis con una reducción del riesgo tanto de TVP (RR 0.51, IC 95% 0.41-0.63) como de EP (RR 0.52, IC 95% 0.28-0.97), así como una tendencia no significativa a una reducción en el riesgo de muerte (RR 0.89, IC 95% 0.78-1.02).

Ho Km et al. [67], analizando 16.164 pacientes en los que se utilizó profilaxis mecánica por riesgo elevado de hemorragia y contraindicación para el uso de profilaxis farmacológica, demostró una reducción del riesgo absoluto de TVP del 9.4% (RR 0.43, IC 95% 0.36-0.52) y de EP del 1.6% (RR 0.48, IC 95% 0.33-0.69).

En consonancia con los resultados de estos dos estudios, en un registro de 175.665 pacientes críticos ingresados en de 134 UCIs de Australia y Nueva Zelanda, la omisión de profilaxis de ETEV en el primer día de ingreso condicionó un aumento de la mortalidad (OR 1.22; IC 95% 1.15-1.30), después de ser ajustado por posibles factores de confusión [68].

Atendiendo a los resultados de los estudios anteriormente comentados podríamos confirmar que la profilaxis en el paciente crítico es, no solo necesaria, sino que debería

formar parte de los pilares fundamentales de su manejo general. En nuestro país, sin duda, tiene esta consideración como queda reflejado en los indicadores de calidad propuesto por la SEMICYUC [14], donde el cumplimiento de una profilaxis adecuada en al menos el 90% de los pacientes, es considerado uno de los indicadores de especial relevancia a la hora de valorar la calidad asistencial de las unidades de cuidados intensivos.

En nuestro estudio la importancia de utilizar profilaxis de ETEV quedó reflejada en la opinión aportada por los médicos responsables encuestados que consideraron innecesaria la profilaxis únicamente en 25 (3%) del total de pacientes ingresados en las diferentes unidades de críticos.

El alto porcentaje de pacientes que no recibía ninguna medida de profilaxis (19%) fue justificado por otra serie de circunstancias entre las que destacaron: falta de disponibilidad de métodos mecánicos de profilaxis, contraindicación para profilaxis farmacológica y mecánica simultáneamente, ausencia no justificada (entre las que se citaron la omisión involuntaria tanto del personal facultativo como el de enfermería responsables del paciente) y otras causas no especificadas. La mayoría de estas justificaciones serían subsidiarias de ser corregidas mediante diferentes estrategias como la creación de programas educacionales, utilización de protocolos y auditorías internas de su cumplimiento, etc.

En resumen. Parece existir un amplio consenso entre las diferentes sociedades científicas que promulgan las directrices sobre el manejo de la profilaxis en el paciente crítico y los facultativos que atienden habitualmente a este grupo de pacientes, respecto a la necesidad de utilizar medidas de profilaxis de ETEV.

Es cierto que las recomendaciones están basadas en evidencias indirectas aportadas por estudios observacionales o meta-análisis, dependiendo de nuestra labor como investigadores intentar aumentar esta evidencia a partir del diseño de nuevos estudios que incluyan facetas de profilaxis aún por explorar, como las comentadas previamente.

## 2. Protocolos de profilaxis de ETEV en el paciente crítico.

La decisión de iniciar medidas profilaxis para prevenir la ETEV y cuál o cuales son las más adecuadas, es una de las principales cuestiones a las que se enfrentan diariamente los facultativos que atienden a los pacientes en situación crítica.

Esta decisión es especialmente complicada en este grupo de pacientes debido a las propias características clínicas que lo definen: heterogeneidad de las patologías que pueden presentar, asociación de múltiples factores de riesgo de trombosis junto con un riesgo elevado de hemorragia, contraindicación para los diferentes métodos de profilaxis, etc.

Desde hace más de treinta años las guías de práctica clínica han intentado ser un sustento para la toma de este tipo de decisiones, dando recomendaciones sobre cual es la profilaxis más adecuada a utilizar. Aunque, como ya hemos repetido en varias ocasiones, la adhesión a estas recomendaciones parece ser muy irregular y probablemente inferior a lo deseable.

Con la finalidad de mejorar el cumplimiento de las medidas de profilaxis establecidas se han propuesto diferentes estrategias a nivel hospitalario, entre las que se podrían destacar: programas de educación y formación, instauración de protocolos escritos de profilaxis en las diferentes unidades hospitalarias, alertas informáticas, prescripciones electrónicas automáticas, auditorías sobre el cumplimiento de los protocolos de profilaxis establecidos, etc.

Todas ellas han demostrado, en mayor o menor medida, su eficacia en mejorar el nivel de cumplimiento de las diferentes medidas de profilaxis propuestas, como queda bien reflejado en diferentes meta-análisis de reciente publicación [69-71].

En el contexto concreto del paciente crítico, Boddi et al [72] en una UCI mixta de pacientes quirúrgicos y con politraumatismo consiguieron reducir la incidencia de ETEV del 11,9% al 4,5% tras realizar un programa educacional basado en la aplicación de un protocolo de profilaxis específico.

Parece poco discutible que la utilización de estrategias que mejoren el cumplimiento de la utilización de profilaxis en los pacientes debe de formar parte de la política de prevención de los hospitales. En concreto, todas las unidades que atienden pacientes críticos deberían tener un protocolo de profilaxis, en función de las características clínicas de los pacientes que normalmente atienden, como recomiendan las guías del ACCP [6], y que debería formar parte de los indicadores de calidad de cada una de las unidades, como recomienda la SEMICYUC [14].

Los resultados aportados por nuestro estudio pusieron en evidencia que únicamente un tercio de las unidades participantes disponían de un protocolo de profilaxis, lo cual está bastante alejado de lo recomendado. Este hecho se tradujo en que únicamente una tercera parte de los pacientes analizados estuviera recibiendo profilaxis en función de un protocolo establecido por la unidad que los atendía.

Esta situación tuvo una importante transcendencia. Al analizar los motivos implicados en la falta de adhesión a las recomendaciones propuestas por las guías, tanto la ausencia de profilaxis como que ésta fuera inadecuada, el hecho de estar ingresado en alguna de las unidades que utilizaban un protocolo de profilaxis se comportó como un factor de protección. El riesgo de que los pacientes no recibieran ninguna medida de profilaxis o que la profilaxis recibida fuera inadecuada se reducía a la mitad en aquellos que estaban ingresados en unidades que utilizaban protocolos de profilaxis.

Los pacientes críticos sufren cambios clínicos constantes a lo largo de su ingreso (factores de riesgo de ETEV y factores de riesgo de hemorragia de reciente aparición, utilización de técnicas invasivas diagnóstico-terapéuticas, etc.) que obligan a una valoración diaria de la profilaxis. Por tanto, los protocolos diseñados en las unidades deberían de recoger explícitamente la necesidad de realizar valoraciones diarias de la situación clínica de los pacientes para ajustar la profilaxis óptima a utilizar.

Esta situación quedó también reflejada en nuestro estudio. Simplemente el hecho de realizar la encuesta un día concreto implicó que la profilaxis ofrecida a una cuarta parte de los pacientes no fuera la adecuada según el criterio de sus médicos y que en más de la mitad de estos casos se planteara ese mismo día un cambio en las medidas de profilaxis que se debían de utilizar.

Todo lo expuesto confirma que la profilaxis de la ETEV en el paciente crítico debería ser ajustada en base a protocolos preestablecidos. Así, todas las unidades deberían tener formalizado un protocolo basado, tanto en las características clínicas de los pacientes que en ellas ingresan, como en las recomendaciones propuestas por las guías de práctica clínica. Además, incluido como parte fundamental de este protocolo, debería estar siempre contemplada la valoración diaria individual de profilaxis de cada paciente con el objetivo de adecuarla a su situación clínica.

## 3. Factores de riesgo y estratificación del riesgo de ETEV en el paciente crítico.

A diferencia de otros grupos de pacientes donde existen escalas para valorar el riesgo de ETEV [17, 18], si bien no claramente validadas si aceptadas y utilizadas cotidianamente, en el paciente crítico éstas no existen [28].

Así, la propuesta realizada por Geerts W. et al. [7] en el año 2003, previa a la séptima conferencia de consenso del ACCP [1], de utilizar en la mayoría de los pacientes críticos alguna medida de profilaxis tras valorar el riesgo de ETEV, es cuanto menos de complicado cumplimiento.

Como no podía ser de otra manera, la ausencia de escalas que valoren el riesgo de ETEV que tienen los pacientes críticos se puso de manifiesto con claridad en los resultados obtenidos en nuestro estudio donde sólo una de cada diez unidades participantes utilizaba alguna escala de riesgo para adecuar la profilaxis de sus pacientes. Las escalas principalmente utilizadas fueron la escala de Padua [17] y la escala de Caprini [18].

Estas escalas, ya comentadas en la introducción, no incluyen muchos de los factores de riesgo específicos de los pacientes críticos como son la utilización de ventilación mecánica, sedación, relajación muscular o fármacos vasopresores, entre otros [8, 24] (Tabla 2).

De esta forma, al analizar nuestros resultados atendiendo a las escalas anteriormente mencionadas, un alto porcentaje de pacientes catalogados de riesgo bajo o moderado asociaban un buen número de factores de riesgo propios del paciente crítico, presentando realmente un riesgo más elevado que el otorgado, como queda claramente reflejado en la Tabla 17.

A pesar de que las escalas mencionadas anteriormente no sean las más adecuadas para ser utilizadas en los pacientes críticos, el hecho de ser aplicadas sí tuvo consecuencias importantes. Así, aquellos pacientes ingresados en unidades que utilizaban escalas de riesgo para adecuar la profilaxis presentaron un riesgo tres veces

menor de no recibir profilaxis y nueve veces menor de que la profilaxis recibida fuera incorrecta.

**Tabla 17. Relación entre la estratificación de riesgo según las escalas de Padua y Caprini con los factores de riesgo específicos del paciente crítico.**

| | Aminas | Ventilación mecánica | Sedación | Catéter venoso central |
|---|---|---|---|---|
| **Escala Padua** Riesgo bajo | 22% (111/510) | 45% (230/510) | 38% (193/510) | 77% (392/510) |
| **Escala Caprini** Riesgo moderado | 15% (15/97) | 29% (28/97) | 27% (26/97) | 47% (46/97) |

Estos resultados confirman las directrices propuestas en la última conferencia de consenso del ACCP del año 2012 [28, 29] en cuyas conclusiones consideran la valoración del riesgo de ETEV de los pacientes como uno de los pilares principales para poder ofrecer la profilaxis más adecuada.

Parece poco discutible que la valoración y estratificación del riesgo de los pacientes permitiría ajustar mejor el tipo de profilaxis a utilizar, por lo que crear y validar una escala de riesgo específica para ser utilizada en los pacientes críticos debería de ser una de las prioridades a plantear en futuros estudios.

Con intención de acercarnos a este problema e intentar dar una solución razonable a cómo estratificar el riesgo en este grupo de pacientes nosotros propusimos una escala basada en primer lugar en el algoritmo de profilaxis propuesto por Laport S. y Mismetti P. [24], que toma como primera consideración a la hora de plantear la necesidad de profilaxis la estabilidad clínica del paciente.

Así, consideran inestable a todos los pacientes que requieren soporte respiratorio artificial (ventilación mecánica) y fármacos vasopresores, así como aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria o cardiaca aguda, siendo todos ellos subsidiarios de

profilaxis. Para el resto de pacientes que no cumplen estos criterios plantean individualizar la necesidad de profilaxis en función de los factores de riesgo de ETEV que presenten.

Tras esta primera valoración, la estratificación definitiva del riesgo la establecimos aplicando la escala de Caprini modificada [18, 61] que incluye un grupo de pacientes con "riesgo muy alto" de ETEV (incidencia de TVP sin profilaxis del 40-80%) donde creemos que podrían quedar incluidos muchos de los pacientes críticos según las incidencias de TVP aportadas en el estudio de Attia J et al. [9], que varían desde el 30% en los pacientes con patología médica al 50%-60% en los pacientes quirúrgicos o con politraumatismo.

Según la escala de riesgo de ETEV que nosotros proponemos (Tabla 6), tan solo un 2,1% del total de los pacientes analizados presentaría un riesgo bajo de ETEV y por lo tanto podrían no recibir ninguna medida de profilaxis. Esto afectaría fundamentalmente a pacientes de edad media (50 ± 11 años), sin comorbilidades, con gravedad baja al ingreso (APACHE 9 ± 7) y estancia corta (1 día), que no requerirían ventilación mecánica ni soporte vasopresor y cuyo motivo de ingreso sería un procedimiento endovascular cardiológico (colocación de marcapasos) o neurológico (arteriografía), es decir, probablemente un paciente en "situación no crítica".

En el lado opuesto, el mayor porcentaje de pacientes, tres de cada cuatro, quedarían estratificados como de riesgo muy alto, con las posibles implicaciones de profilaxis que esto conlleva. La totalidad de pacientes con politraumatismo y la mayor parte de pacientes con patología quirúrgica, como comentaremos más adelante, habrían requerido incluso profilaxis combinada según lo sugerido por las guías del ACCP 2012 [29].

Así mismo, un elevado porcentaje de pacientes con patología médica (75%) estaría también en situación de muy alto riesgo de ETEV, aunque actualmente las guías no contemplan la utilización de profilaxis combinada en esta situación clínica, debido a la ausencia de ensayos clínicos al respecto [28].

La situación clínica de alto o muy alto riesgo de ETEV aportada por nuestra escala es congruente con la asociación de factores de riesgo de trombosis observado en los pacientes analizados ya que dos tercios de ellos presentaban más de tres factores de riesgo, incluso uno de cada cuatro asociaba más de seis (mediana de 4; RIC 3-6). Resultados similares han sido obtenidos en estudios epidemiológicos anteriores como el realizado en Austria por Schaden E et al. en el año 2012 [55].

## 4. Riesgo de hemorragia y contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica.

A la hora de plantear cual es la mejor opción de profilaxis para los pacientes es prioritario realizar una valoración tanto del riesgo de hemorragia como de las posibles contraindicaciones para la utilización de las diferentes heparinas, ya que éstas son indiscutiblemente la mejor opción de profilaxis.

Recientemente Decousus et al. [60], basándose en los datos del registro internacional IMPROVE sobre profilaxis de ETEV [15] realizado sobre 15.156 pacientes, propusieron una escala de riesgo de hemorragia en función de los factores relacionados con un aumento en el riesgo de sangrado. En el estudio fueron excluidos los pacientes que ingresaron en el hospital por hemorragia y aquellos que requirieron tratamiento quirúrgico inmediato o presentaron politraumatismo, que fueron considerados de inicio como de alto riesgo de hemorragia.

La incidencia global de eventos hemorrágicos mayores, es decir aquellos que requirieron transfusión de al menos dos concentrados de hematíes o disminución de la hemoglobina en 2 gr/dl o que se producían en órganos vitales, fue del 3,2%.

Los factores que se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia quedan reflejados en la tabla 18. Destacar que aquellos con un mayor impacto en el riesgo hemorrágico fueron: úlcera gastroduodenal activa, hemorragia previa y recuento de plaquetas bajo. Incluido en estos factores se encontró que el ingreso en las unidades de cuidados intensivos duplicó el riesgo de los pacientes a presentar eventos hemorrágicos.

La asignación de una puntuación a cada uno de los factores en función de su impacto (Odds ratio) permitió crear una escala que discriminó a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia. Así, una puntuación mayor a siete en la escala aumentaba diez veces la incidencia de eventos hemorrágicos mayores.

**Tabla 18. Factores de riesgo de hemorragia***

| | Odds ratio (IC) | Puntuación |
|---|---|---|
| **Ülcera gastroduodenal activa** | 4.15 (2.21-7.77) | 4,5 |
| **Hemorragia 3 meses previos** | 3.64 (2.21-5.99) | 4 |
| **Plaquetas < 50.000 cel/ml** | 3.37 (1.84-6.18) | 4 |
| **Edad > 85 años vs 40 años** | 2.96 (1.43-6.15) | 3,5 |
| **Disfunción hepática (INR ó APTT ratio > 1,5)** | 2.18 (1.10-4.33) | 2,5 |
| **Insuficiencia renal severa (Ac Cr< 30 ml/min)** | 2.14 (1.44-3.20) | 2,5 |
| **Ingreso UCI** | 2.10 (1.42-3.10) | 2,5 |
| **Catéter venoso central** | 1.85 (1.18-2.90) | 2 |
| **Enfermedad reumática** | 1.78 (1.09-2.89) | 2 |
| **Cáncer activo** | 1.78 (1.20-2.63) | 2 |
| **Edad 40-84 años vs < 40 años** | 1.72 (0.91-3.25) | 1,5 |
| **Insuficiencia renal 30-59 ml/min vs > 60 ml/min** | 1.47 (0.97-1.92) | 1 |
| **Sexo varón** | 1.48 (1.10-1.92) | 1 |

* Datos recogidos del estudio de Decousus et al. [60].

Basándonos en este estudio, la situación de alto riesgo de hemorragia que presentan los pacientes críticos quedó perfectamente reflejada en nuestro estudio ya que tomando en consideración la escala mencionada anteriormente más del 40% de los pacientes (333/777) tenían una puntuación superior a siete, presentando por tanto un elevado riesgo de hemorragia.

No obstante, el hecho de que un paciente presente un riesgo alto de hemorragia no implica necesariamente que presente una contraindicación absoluta para el uso de profilaxis farmacológica, debiendo valorarse el riesgo y beneficio de su utilización.

De hecho, convendría destacar que hasta el 61% de los pacientes incluidos en nuestro estudio que presentaban un riesgo elevado de hemorragia según esta escala estaban recibiendo profilaxis farmacológica y, a pesar de ello, sólo se había constatado algún evento hemorrágico mayor en seis pacientes (1,1%) y éste había sido de consideración en únicamente dos de ellos.

La baja incidencia de complicaciones hemorrágicas obtenida en nuestro estudio es realmente muy diferente a la obtenida por Arnold D et al. [73], que en una cohorte prospectiva de pacientes ingresados en UCI obtuvieron una incidencia de eventos hemorrágicos mayores del 14%. Una posible explicación a esta discrepancia pudiera residir en el alto porcentaje de pacientes que presentaban patología gastrointestinal como motivo de ingreso (28%), siendo ésta la localización del sangrado en más de la mitad de los casos. No obstante, en el análisis multivariante que realizaron la utilización de profilaxis farmacológica no se asoció a un aumento en el riesgo de hemorragia, siendo la coagulopatía (prolongación del APTT y del TTP) y un recuento bajo en el número de plaquetas los factores de riesgo principalmente asociados a este aumento.

Recientemente (2013), Lauzier F et al. [74] realizaron un estudio sobre posibles factores de riesgo de hemorragia en 3746 pacientes ingresados en diferente UCIs que estaban recibiendo HBPM. La incidencia de eventos hemorrágicos fue del 13%, siendo considerados importantes el 5,6%. Los factores de riesgo que se asociaron de manera independiente con el riesgo de hemorragia fueron la prolongación del APTT, el recuento de plaquetas bajo, la depuración extrarrenal y la cirugía reciente. Esta incidencia de sangrado, aunque superior, sí se acerca más a la observada en nuestro estudio.

No obstante, nuestros resultados no pueden compararse estrictamente con los dos estudios previamente comentados al no haberse realizado un seguimiento de los pacientes durante su todo su ingreso. A pesar de ello, creemos que sí sirve para poner de manifiesto el enorme problema que supone esta complicación a la hora de decidir el método de profilaxis óptimo a utilizar en los pacientes críticos.

Acorde con esta importante incidencia de riesgo elevado de hemorragia, un importante porcentaje (27,5%) de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban

alguna contraindicación para la utilización de profilaxis farmacológica. Este porcentaje se aproxima al 24% observado en el estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda [54], aunque duplica el 13% descrito en el estudio franco-canadiense [53]. Quizás unos criterios más permisivos en la consideración de coagulopatía (APTT > 60 segundos e INR > 2) y el permitir la opinión subjetiva del posible riesgo hemorrágico por parte de los médicos participantes en el estudio, podrían ser los responsables de un menor porcentaje de pacientes con contraindicaciones observado en este último estudio.

La contraindicación para la utilización de la profilaxis farmacológica, incluyendo el riesgo elevado de hemorragia, tuvo una importante implicación en la prevención de la ETEV de los pacientes incluidos en nuestro estudio, ya que ambas circunstancias fueron los principales factores asociados con una profilaxis inadecuada y más concretamente con la ausencia de profilaxis.

El elevado porcentaje de pacientes con contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica que no recibía ninguna medida preventiva de ETEV encontrado en nuestro estudio (75%) no es una situación clínica excepcional, ya que porcentajes similares han sido descritos tanto en el estudio internacional IMPROVE (80%) [15] como en el estudio franco-canadiense (70%) [53]. En el estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda (30%) [54] y en el realizado más recientemente en Austria (48%) [55] este porcentaje fue claramente inferior gracias a una mayor utilización de métodos mecánicos de profilaxis.

En relación con todo lo comentado es importante insistir en el hecho de que no poder utilizar profilaxis farmacológica no implica no utilizar ningún tipo de profilaxis ya que, aunque no tan eficaces como las heparinas, los sistemas mecánicos de profilaxis han demostrado ser eficaces en reducir la incidencia de ETEV, fundamentalmente de TVP [38-44] y por lo tanto deberían ser utilizados en este grupo de pacientes como sugieren las guías [28, 29].

No hay que olvidar que las características clínicas de los pacientes críticos cambian frecuentemente y en poco tiempo, por lo que es imprescindible una valoración diaria de los factores que condicionan las posibles contraindicaciones para la utilización

de la profilaxis farmacológica, principalmente el riesgo de hemorragia que presentan los pacientes, ya que ésta es la medida de prevención de ETEV más eficaz.

## 5. Profilaxis farmacológica en el paciente crítico.

En los pacientes con riesgo elevado de ETEV y sin riesgo de hemorragia o alguna otra contraindicación para su utilización (alergia o trombocitopenia inducida por heparina), la profilaxis farmacológica, en concreto la HNF y la HBPM, es la principal medida de profilaxis a utilizar en el paciente crítico (*grado de recomendación 2 con grado de evidencia C)* [28].

Si bien es cierto que en el paciente crítico el grado de recomendación que las guías otorgan a esta modalidad de profilaxis es débil, paradójicamente si a éste le consideráramos como un paciente con patología médica aguda, quirúrgica o traumática con alto riesgo de ETEV, el grado de recomendación otorgado por las guías sería robusto (*grado de recomendación 1 con grado de evidencia B)* [28, 29].

Siguiendo las recomendaciones propuestas por las guías este tipo de profilaxis era el más frecuentemente utilizado en nuestros pacientes (63% del total de los pacientes y 78% de aquellos que recibían alguna medida de profilaxis). Al igual que sucedió en los diferentes estudios epidemiológicos analizados existió un elevado cumplimiento de esta recomendación, ya que este tipo de profilaxis fue utilizado en cerca del 90% de los pacientes que tenían indicación.

En nuestro país, en consonancia con otros países europeos de nuestro entorno como Francia o Austria [53, 55] y al contrario que en países como EEUU, Australia o Nueva Zelanda donde existe un uso mayoritario de HNF [15, 54], las HBPM fueron prácticamente las únicas heparinas utilizadas (97% de los casos) (Tabla 13).

La variabilidad en el uso de las diferentes heparinas refleja la ausencia de evidencia sobre la superioridad de alguna de ellas, si exceptuamos una discreta reducción del riesgo de embolia pulmonar, sin repercusión sobre la mortalidad, observado con la utilización de HBPM, como comentaremos a continuación. No obstante, las guías sí sugieren la preferencia en la utilización de las HBP en los pacientes con muy alto riesgo de ETEV con patología quirúrgica o con politraumatismo [29, 30].

Kanaan AO et al. [75] en una revisión sistemática de la literatura y su posterior meta-análisis realizado en el año 2007, incluyendo nueve estudios y con un total de 12.391 pacientes con insuficiencia respiratoria y cardiaca aguda no ingresados en unidades de críticos, no encontró diferencias en el riesgo de ETEV en relación con el tipo de heparina utilizad (HNF vs HBPM).

Más recientemente, el estudio multicéntrico PROTEC, realizado en el año 2010 [12] en el ámbito de diversas unidades de cuidados intensivos, no sirvió para aclarar cuál de los dos principales tipos de heparina, HNF o HBPM, era la más eficaz en los pacientes críticos. Tras aleatorizar cerca de 4.000 pacientes a recibir HBPM (5.000 UI subcutánea de dalteparina una vez al día) frente a HNF (5.000 UI subcutanea dos veces al día), la incidencia de TVP, valorada mediante ecografía, fue similar en ambos grupos (5,1 y 5,8%, respectivamente). Sí es cierto que existió una reducción en la incidencia de embolia pulmonar en el grupo tratado con dalteparina (1,3% frente a 2,3%; HR 0.51; IC 95% 0.30-0.88), aunque no se asoció a una disminución en la mortalidad (28,3% frente a 41,4%; HR 0.92; IC 95% 0.80-1.05).

En la misma dirección, Alhazzani et al. [66] en un meta-análisis realizado sobre siete ensayos clínicos donde se incluyeron 7.226 pacientes críticos, puso también de relieve el beneficio de las HBPM frente a la HNF en la reducción del riesgo de embolia pulmonar (RR 0.58; IC 95% 0.34-0.97), aunque sin impacto en el riesgo de muerte (RR 0.93; IC 95% 0.82-1.04).

Tampoco parece existir beneficio en la utilización de alguno de los dos tipos de heparinas cuando se analiza el riesgo de que se produzcan eventos hemorrágicos mayores. Ni en el meta-análisis realizado por Kanaan AO et al. (OR 0.68; IC 95% 0.27-1.70) [75], ni en el realizado por Alhazzani et al. (RR 0.97; IC 95% 0.75-1.26) [66] ni en el ensayo clínico PROTECT (Hazard ratio 1.00; IC 95% 0.75-1.34) [12] se constató un aumento de eventos hemorrágicos con la utilización de un tipo u otro de heparina.

Las HBPM que estaban siendo administradas en los pacientes de nuestro estudio fueron mayoritariamente la enoxaparina (76,8%) y la bemiparina (18,4%), siendo prácticamente anecdótica la utilización de las otras HBPM (dalteparina, nadroparina, fraxiparina y tinzaparina).

La utilización de las diferentes HBPM no requiere demasiada discusión ya que, hasta la fecha, no existe ningún ensayo clínico que haya demostrado la superioridad de alguna de ellas y por lo tanto no existen recomendaciones concretas a este respecto [28, 29, 76].

La dosis utilizada en la mayoría de los pacientes analizados fue la dosis habitual propuesta para cada una de ellas. Aunque, en sólo cuatro pacientes se ajustó la dosis en función de los niveles de factor anti-Xa, el 15% recibió una dosis diferente a la habitual, mayor o menor, en función de características clínicas concretas como insuficiencia renal avanzada, edemas generalizados, obesidad mórbida, riesgo elevado de ETEV o de hemorragia.

A pesar de que actualmente las guías no recomiendan la utilización rutinaria de los niveles de factor anti-Xa para ajustar la dosis de HBPM [25, 28, 29], la controversia sobre este tema sigue vigente en la actualidad [77-82].

Al respecto recordar que en los pacientes con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 ml/min), la administración de dosis repetidas de enoxaparina, HBPM mayoritariamente utilizada en nuestros pacientes, podría producir con el paso de los días acumulación del fármaco que, aunque parece no aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos, si podría justificar la disminución de su dosis como sugieren las guías [25] (este hecho sí parece demostrado con la utilización de dos dosis diarias de enoxaparina para anticoagulación sistémica).

Con nadroparina, dalteparina y tinzaparina parece no existir acumulación del fármaco en caso de insuficiencia renal y, por lo tanto, no sería necesario un ajuste de dosis [25]. No existen datos al respecto con la utilización de bemiparina, que en nuestro estudio fue la segunda HBPM más utilizada.

## 6. Profilaxis mecánica en el paciente crítico.

En presencia de contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica las guías sugieren la utilización de algún método mecánico de profilaxis (*grado de recomendación 2 con grado de evidencia C)* [28].

Como ya fue comentado en la introducción, la evidencia del beneficio de la utilización de esta modalidad de profilaxis en los pacientes críticos es limitada. En el único ensayo clínico realizado específicamente en pacientes con patología médica ingresados en UCI [38] los resultados fueron favorables a su uso, consiguiéndose una reducción en el riesgo de TVP y EP, aunque no en la mortalidad.

En otros grupos de pacientes, como es el caso de los pacientes neurocríticos, la utilización de esta modalidad de profilaxis está más establecida, siendo fuertemente recomendada [39-42]. Esta misma sugerencia es propuesta para los pacientes con patología quirúrgica o con politraumatismo [29, 30, 43, 44].

A pesar de las recomendaciones propuestas en las guías y de lo expuesto en los párrafos anteriores, la profilaxis mecánica fue utilizada con muy poca frecuencia en los pacientes ingresados en las unidades encuestadas. Únicamente uno de cada diez pacientes recibía esta modalidad de profilaxis y lo que es más significativo, sólo algo más de un tercio de aquellos que tenían indicación para su uso, la estaban recibiendo.

Por otro lado, de los métodos mecánicos de profilaxis disponibles, un SCNI era el más frecuentemente utilizado en los pacientes analizados. La superioridad de alguno de los métodos de profilaxis mecánicas es un debate abierto en la actualidad.

En un ensayo clínico realizado en el año 2013 sobre 407 pacientes médico-quirúrgicos ingresados en UCI y con contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica, Vignon Ph et al [83] no encontraron superioridad en la prevención de la ETEV con la utilización de alguno de los dos principales sistemas de profilaxis mecánica, SCNI o MCG.

Sin embargo, en determinados subgrupos de pacientes parece existir un mayor beneficio con la utilización de los sistemas de compresión neumática intermitente. Así, en el paciente quirúrgico y en el paciente con politraumatismo las guías sugieren la utilización de esta modalidad, sobre todo en aquellos pacientes de riesgo muy alto de ETEV [29, 30].

En esta misma dirección, tanto un meta-análisis de reciente publicación (RRA 9,4% IC 95% 7,9%-10,9%; RR 0.43, IC 95% 0.36-0.52) [44], como un estudio de cohortes prospectivo (HR 0.45; IC 95% 0.22-0.95) [84], pusieron de manifiesto la eficacia de los SCNI y no así de las MCG en reducir la TVP en pacientes críticos con patología médica o quirúrgica.

Añadir que en algún grupo de pacientes con patología médica, como es el caso de los pacientes con un evento cerebral agudo analizados en el estudio CLOST-1 [85], la utilización de MCG frente a placebo, además de no reducir el riesgo de ETEV (OR 0.91; IC 95% 0.74-1.11), aumentó el riesgo de lesiones en los miembros inferiores (OR 4.18; IC 95% 2.40-7.27).

Más recientemente, los resultados del ensayo clínico multicéntrico aleatorizado CLOTS-3 [86] han demostrado la eficacia del SCNI en pacientes inmóviles por accidente cerebral vascular agudo. La utilización de este dispositivo de compresión neumática intermitente, con la peculiaridad de ser secuencial y con detección del relleno venoso mediante pletismografía, obtuvo una reducción del riesgo absoluto de TVP del 3,6% (8,5% vs 12,1%) y una reducción de la probabilidad de presentar este evento (OR 0.65; IC 95% 0.51-0.84). Confirmando aún más su eficacia, existió una reducción significativa de la mortalidad (HR 0.86; IC 95% 0.74-0.99).

Los resultados de estos dos estudios, CLOST-1 y CLOST-3 [85, 86], podrían probablemente extrapolarse a otros pacientes críticos con patología médica que, sin tener el diagnóstico de ictus, se comportan como ellos en cuanto a la ausencia de movilidad. Así, estaría abierta la posibilidad de que en pacientes sedados y/o con relajación muscular, situación en la que están con frecuencia muchos de los pacientes críticos, la utilización de los SCNI y no las MCG pudieran mejorar la eficacia en la prevención de la ETEV.

A pesar de la infrecuente utilización de esta modalidad de profilaxis observada en nuestro estudio, parece que su uso es cada vez más extendido, tanto en pacientes con contraindicación para la profilaxis farmacológica como añadidos a ésta en pacientes con muy alto riesgo de ETEV.

Según lo descrito en los diferentes registros internacionales esta modalidad de profilaxis ha ido aumentando su frecuencia de utilización con el paso de los años. En el estudio franco-canadiense del año 2003 era utilizada en el 14% del total de pacientes, si bien es cierto que en tan solo el 31% de los que tenían indicación [53], mientras que siete años después (2010), en el estudio australiano-neozelandés ANZICS-CTG el porcentaje de pacientes que habían recibido profilaxis mecánica fue del 36% del total de pacientes y en un 70% de los pacientes que tenían indicación de recibirla [54].

En nuestro país esta modalidad de profilaxis sigue siendo infrautilizada. Probablemente la todavía escasa evidencia científica y el mayor coste económico de estos dispositivos unido a la situación económica actual de la sanidad puedan ser responsables de esta situación, ya que según las respuestas de la encuesta realizada en las unidades no disponían de estos dispositivos para ser aplicados en más de la mitad de los pacientes con indicación.

## 7. Profilaxis combinada en el paciente crítico.

La utilización de profilaxis combinada, uso de profilaxis farmacológica y mecánica simultáneamente, es sugerida por las guías para ser utilizada en pacientes con patología quirúrgica o con politraumatismo con riesgo muy alto de ETEV (*grado de recomendación 2 con grado de evidencia C)* [29, 30], aunque no existe una recomendación específica en el paciente crítico.

Actualmente no existe una recomendación precisa para su utilización en pacientes con patología médica, quedando la duda del posible beneficio de su uso en este tipo de pacientes con riesgo muy alto de ETEV, como sucede en el paciente crítico.

A falta de un ensayo clínico que resuelva esta duda, los meta-análisis publicados por Barrera el al. [44] y Kakkos et al. [87, 88] con resultados favorables hacia la eficacia en la utilización de profilaxis combinada frente a profilaxis simple, farmacológica o mecánica, en este grupo de pacientes parecen dirigirse en esa dirección.

Si a esto añadimos los resultados obtenidos en el estudio CLOST-3 [86], al que hicimos referencia anteriormente, donde cerca de un 30% de los pacientes con SCNI tenían asociada profilaxis farmacológica, nos hace pensar que la profilaxis combinada pudiera ser también eficaz en pacientes con patología médica y riesgo muy alto de ETEV, como ha sucedido en el caso del paciente con accidente cerebral agudo.

La profilaxis combinada era poco utilizada en los pacientes incluidos en nuestro estudio, únicamente en un 5,4 % de los pacientes con alguna medida de profilaxis, siendo su uso más frecuente, como única recomendación de las guías, en pacientes quirúrgicos (8,5%) y con politraumatismo (11,7%).

Teniendo en cuenta que esta modalidad de profilaxis sólo era utilizada en el 10% de los pacientes quirúrgicos y en el 12% de los pacientes con politraumatismo con recomendación para su uso, es decir riesgo muy alto de ETEV, podemos considerar que un alto porcentaje de estos pacientes estaban recibiendo una profilaxis subóptima.

Revisando la literatura, la utilización de profilaxis combinada en el paciente crítico ha presentado un incremento importante en los últimos 10 años, desde algo menos del 10% reseñada en el estudio franco-canadiense del año 2003, al 40% en los estudios australiano-neozelandés del año 2010 y austríaco del año 2012 [53-55].

Aunque todavía con una utilización poco frecuente, en nuestro país parece estar sucediendo algo similar ya que en un corte de prevalencia realizado en diferentes Unidades de Cuidados Intensivos de Madrid (España) [56] en el año 2012, esta modalidad de profilaxis se utilizaba en tan sólo el 2% de los pacientes.

## 8. Adhesión a las recomendaciones sobre profilaxis de ETEV propuestas por el ACCP 2012 para el paciente crítico.

Según los resultados aportados por nuestro estudio podemos afirmar que, atendiendo a las características de los pacientes ingresados y valorando tanto el riesgo de ETEV como las posibles contraindicaciones para la utilización de las diferentes medidas de profilaxis, existió un alto porcentaje de pacientes con una profilaxis inadecuada: 23,1% de los pacientes con patología médica, 71,2% de los pacientes quirúrgicos y el 70% de los pacientes con politraumatismo.

El incumplimiento más grave se produjo en el 19% de los pacientes que no tenían ninguna medida de profilaxis. Destacar que actualmente hay disponibles suficientes medidas de profilaxis, con mayor o menor eficacia, para que ningún paciente deje de recibir profilaxis, sea cual sea su situación o condición clínica.

En relación con este grave incumplimiento convendría destacar la escasa utilización de los métodos mecánicos de profilaxis, que como ya ha sido comentado es un método eficaz de profilaxis que ha permitido disminuir el riesgo de ETEV en los pacientes con contraindicación para el uso de profilaxis farmacológica. Volver a hacer referencia a los resultados obtenidos en el estudio CLOTS-3 [75], ya que éstos podrían ser el impulso definitivo para que este tipo de profilaxis se introduzca en las unidades que atienden a los pacientes críticos.

La utilización de la profilaxis combinada, con un grado de evidencia y recomendación débiles (grado 2C), fue el principal motivo de profilaxis inadecuada en los pacientes quirúrgicos y con politraumatismo, ya que era utilizado en tan solo el 11% de los pacientes estratificados como de riesgo muy alto de ETEV. Al respecto resaltar que, en este subgrupo de pacientes el 99% de los pacientes quirúrgicos y el 96% de los pacientes con politraumatismo estaban recibiendo al menos profilaxis farmacológica.

Con independencia de cuestiones particulares o locales de cada país parece que la utilización inadecuada de las medidas de profilaxis de la ETEV en el ámbito del paciente crítico es un problema generalizado, ya que nuestros resultados no se alejan

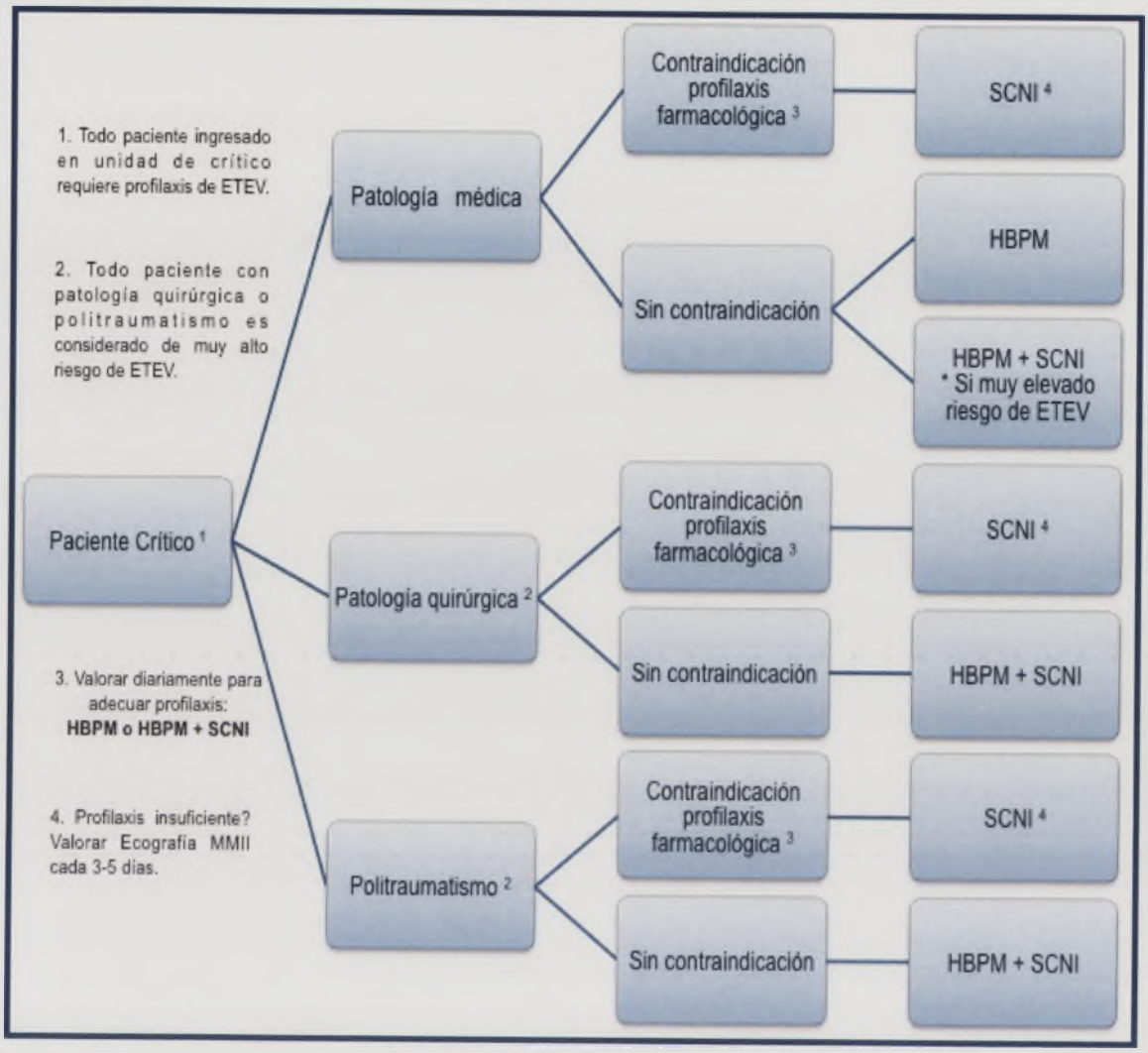
demasiado de los obtenidos en estudios de similares características realizados en otros países, tanto europeos [53, 55], como americanos y australiano-neozelandeses [15, 54].

En el caso concreto de nuestro país, la ausencia de protocolos de profilaxis específicos adecuados a las características de los pacientes que ingresan en las diferentes unidades y la ausencia de escalas que permitan estratificar el riesgo de ETEV de los pacientes críticos fueron unos de los principales factores que se relacionaron con el incumplimiento de las recomendaciones de profilaxis.

No deberíamos olvidar que parte del problema podría guardar relación con la propia complejidad del paciente crítico producida por la gran variedad de patologías que puede presentar, lo que puede inducir confusión a la hora de plantear la mejor opción de profilaxis.

Probablemente un algoritmo simplificado de manejo de la profilaxis de ETEV, como el propuesto en la figura 3, dirigido hacia un objetivo de "ETEV cero", basado en la revisión de la literatura, en las recomendaciones incluidas en las guías de práctica clínica y en los datos aportados por nuestro estudio, facilitaría el cumplimiento, permitiendo probablemente disminuir el número de pacientes en riesgo con profilaxis inadecuada.

**Figura 3. Algoritmo de profilaxis de ETEV propuesto para el paciente crítico.**



# LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de que en el estudio participaron un buen número de las principales Unidades de críticos del país, que prácticamente la totalidad de comunidades autónomas que lo conforman estuvieron representadas y que se pudo reclutar un elevado número de pacientes, los resultados obtenidos solo permiten realizar una aproximación a la realidad de cómo se están utilizando las diferentes medidas de profilaxis en los pacientes críticos ingresados en nuestras unidades.

El diseño transversal del estudio hace que los datos obtenidos sólo permitan evaluar las medidas de profilaxis utilizadas hasta el día concreto de realización del corte de prevalencia, aunque probablemente puedan reflejar lo realizado cotidianamente en las diferentes unidades participantes.

La realización del estudio mediante un cuestionario hace que se hayan podido inducir errores en la formulación de las preguntas, así como en la interpretación y contestación de las mismas. El desarrollo de un formato electrónico para la realización de la encuesta ha podido también producir errores tanto en el envío inicial del cuestionario como en la recepción y posterior reenvío del mismo una vez cumplimentado.

La estratificación del riesgo de ETEV de los pacientes y la consideración de lo adecuado de la profilaxis han sido una interpretación de las principales recomendaciones propuestas para el paciente crítico por el ACCP en el año 2012, siendo susceptibles de discusión.

# CONCLUSIONES

# CONCLUSIONES

1. El grado de incumplimiento o falta de adhesión a las recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa propuestas para el paciente crítico por el American College of Chest Physicians en su novena conferencia de consenso fue elevada y en nuestra experiencia alcanzó el 42,7%.

2. Las principales causas de este incumplimiento fueron:

    - La ausencia completa de profilaxis.

    - La escasa utilización de profilaxis mecánica en los pacientes con contraindicaciones para la profilaxis farmacológica.

    - El uso infrecuente de profilaxis combinada observada en los pacientes quirúrgicos y con politraumatismo de muy alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

3. Los factores que resultaron asociados a un menor riesgo de recibir una profilaxis inadecuada fueron:

    - La utilización, tanto de algún protocolo de profilaxis, como de alguna escala de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

    - Que los pacientes estuvieran sometidos a ventilación mecánica invasiva.

    - La edad avanzada de los pacientes.

4. Los factores que resultaron asociados a un mayor riesgo de recibir una profilaxis inadecuada fueron:

    - La presencia de un riesgo muy elevado de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con patología quirúrgica o politraumatismo.

- La presencia en los pacientes de contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica.

5. En el paciente crítico se asocian muchos de los factores relacionados con el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa y según la estratificación de riesgo propuesta, pendiente de poder ser validada, una mayoría de ellos deberían ser considerados de muy alto riesgo, con las implicaciones que esto podría producir a la hora de plantear la mejor opción de profilaxis.

6. Nuestros resultados permiten proponer un algoritmo de manejo de profilaxis, basado, tanto en el riesgo individual de presentar enfermedad tromboembólica venosa, como en las propias características específicas del paciente crítico, que a nuestro juicio podría mejorar la adhesión a las recomendaciones propuestas por las guías de práctica clínica.

# ANEXOS

# ANEXO I

Dictamen del comité de ética del HGU Gregorio Marañón

Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Código** PROF-ETEV
**TÍTULO:** "Profilaxis de la enfermedad tromboembolica en el paciente crítico" Estudio PROF-ETEV
**Promotor:** Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dr. Pablo García Olivares / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 11 de junio de 2013

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

109/13

C/ Dr. Esquerdo 46. Pabellón de Gobierno. Planta baja. 28007 Madrid
ceic.hgugm@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 - Fax 91 400 8156

# ANEXO II

Dictamen de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

**DESTINATARIO:**

**D. PABLO GARCÍA OLIVARES**
**AVDA. DOCTOR GARCÍA TAPIA 171, 2º C**
**28030 - MADRID**

**Fecha: 14 de junio de 2013**

**REFERENCIA:**

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado **"Estudio PROF- ETEV Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en el paciente crítico"**, con código **GAR-ETE-2013-01.**

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 17769 / RG 32439
Fecha: 17/06/2013 12:06:25

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** **PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO:** **D. PABLO GARCÍA OLIVARES**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **5 de junio de 2013**, por **D. PABLO GARCÍA OLIVARES**, para la clasificación del estudio titulado **"Estudio PROF- ETEV Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en el paciente crítico"**, con código **GAR-ETE-2013-01.** y cuyo promotores son **D. PABLO GARCÍA OLIVARES y D. JOSE EUGENIO GUERRERO SANZ**, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, [1] propone clasificar el estudio citado anteriormente como ***"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"*** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)[2]. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS [3] la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO
farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a **14 de junio de 2013**
La Jefe de División de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología

María Dolores Montero Corominas

---

[1] Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

[2] De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

[3] Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

# ANEXO III

Hoja de recogida de datos. Cuestionario electrónico general (CRD-e general)

## PROF-ETEV Formulario General

DATOS GENERALES DE LA UNIDAD (un cuestionario por Unidad)

*Obligatorio

**Número de camas de la Unidad** *

**Acrónimo con el que se conoce usualmante la unidad y el hospital al que pertenece** *
Escribir el acrónimo con el que se conoce a la unidad. Ejemplo: UCIHGUGM (UCI del Hospital General Universitario Gregorio Marañón)

**Nombre del hospital al que pertenece la unidad** *

**Comunidad Autónoma a la que pertenece el Hospital** *

**Ciudad a la que pertenece el Hospital** *

**Número total de pacientes ingresados en el día de realización de la encuesta** *

**Número de pacientes excluidos del estudio por anticoagulación sistémica por cualquier motivo que no sea ETEV** *

**Número de pacientes excluidos del estudio por ETEV como motivo de ingreso en la unidad** *

**Número de pacientes excluidos del estudio por ETEV como complicación durante el ingreso en la unidad.** *

**Tipo de Unidad** *
Indicar el tipo que mas se ajuste a la unidad. Solo una respuesta

- Médica
- Quirúrgica general
- Médico-quirúrgica (polivalente)
- Cirugía Cardíaca
- Politrauma
- Coronaria
- Otro:

**¿Existe en la Unidad un protocolo específico para profilaxis de ETEV?** *

- Si
- No

**¿Utilizan alguna escala de riesgo de TVP para establecer la profilaxis más adecuada a cada paciente?** *

- Si
- No

**Si utiliza alguna escala de riesgo ¿De cual se trata?**

**¿Utilizan en su Unidad la ecografía para explorar el sistema venoso profundo?** *

La pregunta hace referencia a la utilización de la ecografía por el personal médico de la misma

- Si
- No

**¿Utilizan la ecografía como método de screnning de TVP en pacientes de alto riesgo o inadecuada profilaxis de TVP?** *

La pregunta hace referencia a la utilización de la ecografía por el personal médico de la misma

- Si
- No

Enviar

Nunca envíes contraseñas a través de Formularios de Google.

# ANEXO IV

Hoja de recogida de datos. Cuestionario electrónico general (CRD-e individual)

## PROF-ETEV Formulario Individual

1. Incluir a todos los pacientes que se encuentren ingresados en la unidad a las 10:00 horas del día de la encuesta.

2. Excluir aquellos pacientes con anticoagulación a dosis plenas y/o aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso o durante su estancia hayan sido diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)

3. Incluir aquellos pacientes en los que la anticoagulación sistémica se considere profilaxis de ETEV

*Obligatorio

**Edad** *

**CODIFICACIÓN DE PACIENTE** *

Se consignará el acrónimo con el que se conoce a la unidad seguido del número de enfermo de dos dígitos. Ejemplo: UCIHGUGM01 (paciente 1 de la UCI del Hospital General Universitario Gregorio Marañón)

**Sexo** *

- Mujer
- Hombre

**Motivo de Ingreso en la Unidad** *

- Patología médica
- Patología quirúrgica
- Politraumatizado
- Gran quemado
- Otro:

**¿El pacientes tiene Cardiopatía como comorbilidad? (ICC grado IV NYHA)** *

- Si
- No

**¿El paciente tiene Neumopatía como comorbilidad? (Disnea reposo, oxigeno domiciliario, HTP severa)** *

- Si
- No

**¿El paciente tiene Nefropatía como comorbilidad? (IRC programa diálisis)** *

- Si
- No

**¿El paciente tiene Inmunodepresión como comorbilidad? (quimioterapia, neoplasia, SIDA...)** *

- Si
- No

**¿El paciente tiene Hepatopatía como comorbilidad? (Hipertensión portal: DEA, HDA, EH)** *

- Si
- No

**Comorbilidad (según se registra en la escala APACHE II)** *

Recoger si el paciente tiene alguna de las comorbilidades reflejadas anteriormente

- Si
- No

**Patología general de ingreso en la Unidad!** *

Elegir la condición que más se aproxime a la situación del paciente

- Cardiológica
- Respiratoria
- Infecciosa (sepsis)
- Neurológica
- Politraumatismo
- Postquirúrgico
- Tóxico-Metabólica
- Intoxicación
- Gran Quemado
- Otro:

**APACHE II (ingreso en la Unidad)** *

Recoger puntuación del día del ingreso en la Unidad

**SOFA (ingreso en la Unidad)** *

Recoger puntuación del día del ingreso en la Unidad

**SOFA (Día de realización de encuesta)** *

Recoger el dato del día de realización de encuesta. Si el paciente está sedado, el apartado neurológico reflejar el último GCS conocido

**¿El paciente está recibiendo drogas vasoactivas? (Noradrenalina, Dopamina, Adrenalina)** *

Recoger el dato del día de realización de encuesta

- No
- Si

**¿El paciente está en situación de anasarca? (edemas generalizados)** *

Recoger el dato del día de realización de encuesta

- No
- Sí

**¿El paciente está en ventilación mecánica?** *
Recoger el dato del día de realización de encuesta.

- No
- Sí, Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)
- Sí, Ventilación mecánica invasiva (VMI)

**Días transcurridos desde el ingreso en la Unidad hasta el día de realización encuesta** *
Aquellos que lleven < 24 horas ingresados se considerarán día 1 de ingreso.

**Días transcurridos desde ingreso en Unidad hastal inicio de alguna medida de profilaxis** *
Se considerará tanto medidas farmacológicas como mecánicas. Aquellos que lleven < 24 horas ingresados se considerarán día 1 de ingreso.

**Días transcurridos desde ingreso en Unidad hasta inicio de profilaxis farmacológica** *
Si nunca he recibido profilaxis farmacológica poner "nunca". Aquellos que lleven < 24 horas ingresados se considerarán día 1 de ingreso.

**Número de días que el paciente ha estado sin profilaxis durante su ingreso en la Unidad** *
Registrar el número de días (aunque no sean consecutivos).

## Factores de riesgo previos al ingreso en UCI

**Edad igual o mayor a 70 años** *

- Sí
- No

**Cancer activo** *
Pacientes con metástasis locales o a distancia y/o aquellos que han recibido quimioterapia y/o radioterapia en los 6 meses previos.

- Sí
- No

**Patología reumática activa** *

- Sí
- No

**Enfermedad inflamatoria intestinal activa** *

- Sí

No

**TVP y/o EP previa** *

Si

No

**Trombofilia previa conocida** *

Déficit de Antitrombina III, proteína C o S, Factor V de Leiden, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina

Si

No

**Movilidad reducida (vida cama-sillón; encamamiento domiciliario; paraplejia, encamado > 3días en hospital, fractura con inmovilización de MI, etc)** *

Considerar cualquier circunstancia que condicione inmovilidad del paciente más de 3 días

Si

No

**Cirugía general o traumatológica < 1 mes** *

Si

No

**Insuficiencia cardiaca crónica (clase funciona NYHA 3-4)** *

Si

No

**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (disnea mínimos esfuerzos o reposo)** *

Si

No

**Anticonceptivos/terapia hormonal sustitutiva/embarazo > 3 mes** *

Si

No

**Obesidad mórbida (BMI = ó > 30 Kg/m2)** *

Si

No

**Número de factores de riesgo TVP previos al ingreso en la Unidad** *

Indicar el número de factores de riesgo que ha considerado anteriormente

**Otros factores de riesgo que considere y que no estén en la lista previa**

## Factores de riesgo inherentes al ingreso en UCI

**Insuficiencia cardiaca descompensada como motivo de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Infarto agudo de miocardio como motivo de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Reagudización de EPOC como motivo de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Accidente cerbral vascualr agudo (isquémico o o hemorragia) como motivo de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Sepsis grave o Shock séptico como motivo de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Politraumatismo como motivo de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Terapia depuración extrarenal (cualquier tipo)** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Ventilación mecánica invasiva** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Sedación en perfusión o dosis intermitentes múltiples** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Relajante muscular en perfusión o dosis intermitentes múltiples** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Aminas en perfusión** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Politransfusiones** *
Considerar la administración de 4 o más unidades de hematíes desde 48 h [illegible]

- Si
- No

**Trombopenia inducida por heparina** *
Considerar si diagnóstico cierto o elevada sospecha

- Si
- No

**Catéter venoso central** *

- Si
- No

**Localizacion de catéter venoso central**
Si tiene varios catéteres señalar las localizaciones [illegible] depuración extrarenal

- [ ] Vena yugular izquierda
- [ ] Vena yugular derecha
- [ ] Vena subclavia izquierda
- [ ] Vena subclavia derecha
- [ ] Vena femoral izquierda
- [ ] Vena femoral derecha
- [ ] Catéter central de inserción periferica

**Inmovilización > 48 horas (encamamiento sin que se realicen movilizaciones a un sillón)** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Número de factores de riesgo inherentes al ingreso en UCI marcados previamente** *

**Otros**
Escriba el factor o factores de riesgo que considere y que no estén entre los previos

## Factores de riesgo para hemorragia (UCI)

**Úlcera gastroduodenal activa** *

- Si
- No

**Hemorragia grave previa (últimos 3 meses)** *

- Si
- No

**Hemorragia como causa de ingreso en UCI** *

- Si
- No

**Plaquetas < 50.000** *
Considerar desde 24 horas previas al día de realización de la encuesta

- Si
- No

**INR > 2** *
Considerar desde 24 horas previas al día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Ratio APTT > 2** *
Considerar desde 24 horas previas al día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Insuficiencia renal (AcCr < 30 ml/min)** *
Considerar desde 24 horas previas al día de realización de la encuesta

- Si
- No

**Cancer activo** *

- Si
- No

**Enfermedad reumática activa** *

- Si
- No

**Sexo varón** *

- Si
- No

**Considerando las respuestas anteriores ¿El paciente tiene riesgo de hemorragia?** *

- Si
- No

**Otros factores de riesgo de hemorragia que considere y no estén en la lista previa**

## Medidas de profilaxis de ETEV

Se puede solicitar información a los médicos resposables del paciente

**¿El paciente recibe alguna medida de profilaxis de ETEV?** *
Considerar el día de realización de la encuesta

- No
- Si

**Si el paciente no recibe ningún tipo de medida de profilaxis. ¿Cuál es el motivo?**

- No considerado necesario
- Contraindicación para profilaxis farmacológica y mecánica
- Contraindicación para profilaxis farmacológica y no disposición de sistema mecánico de profilaxis
- Ausencia de motivo
- Otro:

**Si el paciente recibe profilaxis. ¿Que tipo de profilaxis ETEV recibe?**

- Profilaxis farmacológica
- Profilaxis mecánica
- Profilaxis combinada (farmacológica y mecánica simultáneamente)
- Filtro de vena cava inferior
- Otro:

**¿El paciente ha presentado algún evento hemorrágico secundario a administración de profilaxis farmacológica?**

- No
- Si; evento hemorrágico menor (ha requerido < 2 [hematies] y sin riesgo vital)
- Si, evento hemorrágico mayor (ha requerido > 2 [hematies] o riesgo vital)

**¿El paciente ha presentado trombopenia asociada al uso de heparina?**

- No
- Sospecha sin confirmación

Si, confirmada

## PROFILAXIS FARMACOLÓGICA

Puede solicitar información al médico responsable del paciente

**¿El paciente presenta contraindicación para profilaxis farmacológica?** *
Considerar el día de realización de la encuesta

Si

No

**¿ El paciente tiene trombopenia como contraindicación para profilaxis farmacológica?**

Si

No

**¿El paciente tiene coagulopatía como contraindicación para profilaxis farmacológica?**

Si

No

**¿El paciente tiene hemorragia grave previa reciente (< 1 mes) como contraindicación para profilaxis farmacológica?**

Si

No

**¿Hemorragia cerebral (< 48-72 horas) como contraindicación para profilaxis farmacológica?**

Si

No

**¿Hemorragia (no cerebral) como causa de ingreso como contraindicación para profilaxis farmacológica inicial?**

Si

No

**¿Cirugía mayor (<48-72 horas) como contraindicación para profilaxis farmacológica?**

Si

No

**¿Politraumatismo (< 48-72 horas) como contraindicación para profilaxis farmacológica?**

Si

No

**Otras causas de contraindicación para profilaxis farmacológica no señaladas anteriormente**
Reseñar las que estime oportunas

**Si el paciente recibe PROFILAXIS FARMACOLÓGICA ¿Que tipo?**

- Heparina no fraccionada (HNF) dosis profiláctica (sc)
- Hepaina bajo peso molecular (HBPM)
- Fondaparinux
- Antiagregantes plaquetarios
- Inhibidores directos de trombina (Hirudina, Megalatan, Dabigatran )
- Inhibidores directos de factor Xa (Rivaroxaban)
- HNF iv dosis plenas de anticoagulación como profilaxis

**Si el paciente recibe HBPM ¿Cual se está administrando?**

- Enoxaparina
- Dalteparina
- Nadroparina
- Fraxiparina
- Tinzaparina
- Bemiparina

**Si la profilaxis se realiza con HBPM ¿Tiene ajustada la dosis según niveles de anti Xa?**

- Si
- No

**Si se ha ajustado la dosis de HBPM según niveles de anti Xa ¿Cúal es el motivo?**
Indicar de manera escuerta el motivo

**Si el paciente recibe HBPM. Detallar la HBPM y la dosis que se está utilizando**
Ejemplo: Enoxaparina 40mg/24h

**Si el paciente está recibiendo HBPM ¿La dosis es diferente a la habitual?**
Se refiere a dosis de HBPM en función de diferentes circunstancias

- HBPM dosis habitual
- HBPM menor dosis por AcCr < 30 ml/min
- HBPM mayor dosis por Obesidad (IMC >30)
- HBPM mayor dosis por situación de Anasarca
- HBPM mayor dosis por administración de aminas
- HBPM mayor dosis por elevado riesgo de ETEV
- Otro:

## PROFILAXIS MECÁNICA

Puede solicitar información al médico responsable del paciente

**¿El paciente presenta contraindicación para profilaxis mecánica?**

- Si
- No

**Si el paciente tiene contraindicación para profilaxis mecánica ¿De cual se trata?**

- Arteriopatía MMII severa
- Lesiones severas de MMII
- Perímetro de MMII excesivamente grande (imposibilidad de colocación)
- Otro:

**Si el paciente recibe profilaxis mecánica ¿De qué tipo se trata?**

- MCG (medias de compresión graduada)
- SCNIc (sistema compresión neumático intermitente pierna completa)
- SCNIp (sistema compresión neumático intermitente sólo hasta pantorrilla)
- SCNP (sistema de compresión neumático plantar)

## PROFILAXIS COMBINADA (farmacológica y mecánica simultáneamente)

Puede solicitar información al médico responsable del paciente

**Si el paciente recibe profilaxis combinada ¿Cual es la combinación utilizada?**

- MCG + HBPM
- SCNIc + HBPM
- SCNIp + HBPM
- SCNP + HBPM
- Cualquier sistema mecánico + HNF

**¿Cual es el motivo para que el paciente reciba profilaxis combinada?**

- Paciente quirúrgico con riesgo elevado de ETEV
- Paciente politraumatizado con riesgo elevado de ETEV
- Paciente médico con riesgo elevado de ETEV
- Otro:

## OTROS

**Tras haber completado la encuesta ¿Cree que el paciente recibe la profilaxis más adecuada?** *

- Si
- No

**Tras haber completado la encuesta ¿Ha planteado a sus compañeros el cambio de profilaxis de este paciente?** *

- Si
- No

**Rellenar la casilla con cualquier sugerencia que nos pueda servir para futuros cortes de prevalencia**

Enviar

Nunca envíe contraseñas a través de Formularios de Google

Con la tecnología de [illegible]

Este contenido no ha sido creado ni aprobado por Google.

Informar sobre abusos - Condiciones del servicio - Otros términos

# ANEXO V

Escala de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

## Puntuación APACHE II

| APS | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tª rectal (ºc) | > 40,9 | 39-40,9 | | 38,5-38,9 | **36-38,4** | 34-35,9 | 32-33,9 | 30-31,9 | < 30 |
| Pres. arterial media | > 159 | 130-159 | 110-129 | | **70-109** | | 50-69 | | < 50 |
| Frec. cardíaca | > 179 | 140-179 | 110-129 | | **70-109** | | 55-69 | 40-54 | < 40 |
| Frec. respiratoria | > 49 | 35-49 | | 25-34 | **12-24** | 10-11 | 6-9 | | < 6 |
| Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) | > 499 | 350-499 | 200-349 | | **< 200** | | | | |
| Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2) | | | | | **> 70** | 61-70 | | 56-60 | < 56 |
| pH arterial | > 7,69 | 7,60-7,69 | | 7,50-7,59 | **7,33-7,49** | | 7,25-7,32 | 7,15-7,24 | < 7,15 |
| Na plasmático (mmol/l) | > 179 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | **130-149** | | 120-129 | 111-119 | < 111 |
| K plasmático (mmol/l) | > 6,9 | 6,0-6,9 | | 5,5-5,9 | **3,5-5,4** | 3,0-3,4 | 2,5-2,9 | | < 2,5 |
| Creatinina * (mg(dl) | > 3,4 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | | **0,6-1,4** | | < 0,6 | | |
| Hematocrito (%) | > 59,9 | | 50-59,9 | 46-49,9 | **30-45,9** | | 20-29,9 | | < 20 |
| Leucocitos (x 1000) | > 39,9 | | 20-39,9 | 15-19,9 | **3-14,9** | | 1-2,9 | | < 1 |
| **Suma de puntos APS** | | | | | | | | | |
| **Total APS** | | | | | | | | | |
| **15 - GCS** | | | | | | | | | |

| EDAD | Puntuación |
|---|---|
| ≤ 44 | 0 |
| 45 - 54 | 2 |
| 55 – 64 | 3 |
| 65 – 74 | 5 |
| ≥ 75 | 6 |

| ENFERMEDAD CRÓNICA | |
|---|---|
| Postoperatorio programado | 2 |
| Postoperatorio urgente o Médico | 5 |

| Puntos APS (A) | Puntos GCS (B) | Puntos Edad (C) | Puntos enfermedad previa (D) |
|---|---|---|---|
| | | | |

**Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)**

Enfermedad crónica:

Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar
Renal: diálisis crónica
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos

# ANEXO VI

Escala de gravedad SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

| Puntuación SOFA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parámetro | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **Respiratorio:** PaO2 / FiO2 | > 400 | <400 | <300 | <200* | <100* |
| **Renal:** Creatinina sérica | <1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-3.4 | 3.5-4.9 ó < 500 ml/día | >5 ó < 200 ml/d |
| **Hepático:** Bilirrubina sérica (mg/dl) | <1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-5.9 | 6.0-11.9 | >12 |
| **Cardiovascular**: PAM / fármacos (µgr/kg/min) | TA normal | PAM <70 | DBT ó Dopa <5 | Dopa > 5 NA <0.1 | Dopa >15 NA>0.1 |
| **Hematológico:** Plaquetas (x µ/L) | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| **Neurológico:** Puntuación escala Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 7-9 | <6 |

* sólo se valorará si precisan ventilación mecánica

## ANEXO VII

Unidades de críticos de los hospitales que participaron en el estudio

- H Rio Tinto, Huelva.
- H Virgen de la Victoria, Málaga.
- HU Valme, Sevilla.
- HU Valme, Sevilla.
- HU Valme, Sevilla.
- H Jerez ASISA, Cádiz.
- H Santa Isabel, Sevilla.
- HU Lozano Blesa, Zaragoza.
- H Manacor, Menorca.
- HU Son Espases, Mallorca.
- HG Fuerteventura, Las Palmas.
- H Doctor José Molina Orosa, Lanzarote.
- HU Ciudad Real.
- HU Burgos.
- H del Mar-Parq de Salut Mar, Barcelona.
- H Vall d ´ Hebron, Barcelona.
- H Germans Trias I Pujol, Barcelona.
- HG de Vic, Barcelona.
- H San Pedro de Alcántara, Cáceres.
- H Infanta Cristina, Badajoz.
- HU A Coruña.
- H San Pedro, Logroño.
- HU Gregorio Marañón, Madrid.
- HU Doce de Octubre, Madrid.
- HU Ramón y Cajal, Madrid.
- H Alto Guadalquivir, Jaén.
- H San Juan de Dios, Sevilla.
- H Virgen de la Macarena, Sevilla.
- H Parque San Antonio, Málaga.
- H Xanit Internacional, Málaga.
- HU Carlos Haya, Málaga.
- HU Miguel Servet, Zaragoza.
- HU Guadalajara.
- H Virgen de la Salud, Toledo.
- HU Albacete.
- CAU León.
- HU Rio Hortega, Valladolid.
- CA Palencia.
- HU la Fe, Valencia.
- HU Castellón.
- HU Doctor Peset, Valencia.
- HU Ourense.
- H Meixoeiro, Vigo.
- HU Vigo.
- H Lucus Augusti, Lugo.
- HU del Henares, Madrid.
- HU de Torrejón, Madrid.
- Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- HU Mostoles, Madrid.
- HU La Paz.

- HU Clínico San Carlos, Madrid.
- HM Montepríncipe, Madrid.
- HU Fuenlabrada, Madrid.
- HU Puerta de Hierro, Madrid.
- H Infanta Cristina, Madrid.
- HU Sureste, Madrid.
- HM Sanchinarro, Madrid.
- HU Infanta Leonor, Madrid.
- HUC de Asturias, Oviedo.
- HCU De Valencia.
- HU La Princesa, Madrid.
- HC de Melilla.
- HU Santa Lucia, Murcia.
- HU J. M Morales Meseguer, Murcia.
- HU Reina Sofía, Murcia.
- HU Cruces, Bilbao.
- HU Donostia, San Sebastián.

# BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA


1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwen CW and Ray J. Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126: 338S–400S.

2. Guijarro R, Montes J, San Román. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. Med Clin (Barc). 2008; 131 (Supl 2): 2–9.

3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemos. 2007; 98 (4): 756–64.

4. Nicolaides A, Hull RD, Fareed J; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. Cost-effectiveness of prevention and treatment of VTE. Clin Appl Thromb Hemost. 2013; 19 (2): 220–23.

5. Treasure T, Carter K, Gautam N, Hingorani A, Hughes R, Hunt B, et al. Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama ChM, Lassen MR and Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 th Edition). Chest. 2008; 133 (6): 381S–453S.

7. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. Chest. 2003; 124 (6): 357S–363S.

8. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence and risk factors. Crit Care Med. 2005; 33: 1565–571.

9. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill patients. Arch Intern Med. 2001; 161: 1268–279.

10. Cook DJ, Crowther MA. Thromboprophylaxis in the intensive care unit: Focus on medical–surgical patients. Crit Care Med 2010; 38 (2): S76–82.

11. Khouli H, Shapiro J, Pham VP, Arfaei A, Esan O, Jean R, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in the medical intensive care unit. J Intensive Care Med. 2006; 21: 352–58.

12. Cook D, Meade M, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, Zytaruk N, et al., PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Engl J Med. 2011; 364: 1305–314.

13. Berlot G, Calderan C, Vergolini A, Bianchi M, Viviani M, Bussani R, Torelli L, Lucangelo U. Pulmonary embolism in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis: a clinical-pathologic study. J Crit Care. 2011; 26: 28–33.

14. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. Actualización 2011. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. SEMICYUC; 2011.

15. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al., IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: Findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest. 2007; 132: 936–45.

16. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross sectional study. Lancet 2008; 371: 387–394.

17. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010; 8 (11): 2450–457.

18. Caprini JA, Arcelus JI, ReynaJJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol 2001; 38 (2): 12S–19S.

19. Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, Luchette FA, Cipolle MD, Cho J. Posttrauma thromboembolism prophylaxis. Journal of Trauma 1997; 42 (1): 100–103.

20. Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC et al. The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis. Surgery. 2000; 128 (4): 631–40.

21. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. J Crit Care. 2000; 15 (4): 127–32.

22. Anderson FA and Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. Circulation. 2003; 107: I9–16.

23. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani Jr R, Cavalheiro-Filho C, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3: 533–53.

24. Laporte S, Mismetti P. Epidemiology of thrombotic risk factors: The difficulty in using clinical trials to develop a risk assessment model. Crit Care Med. 2010; 38 (2): 7S–10S.

25. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Olav Vandvik P, Fish J, Kovacs MJ et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012; 141(2) (Suppl): 152S–84S.

26. Agu O, Hamilton G and Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. Brithis Journal of Surgery 1999; 86: 992–1004.

27. Chen AH, Frango SG, Kilaru S and Sumpio BE. Interittent pneumatic compression devices-physiological mechanisms of action. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2001; 21: 383–93.

28. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et all. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): 195S-226S.

29. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): 227S–77S.

30. Falck-Ytter Y, Francis Ch, Johanson N, Curley C, Dahl O, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2)(Suppl): 278S–325S.

31. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Crit Care Med. 1982; 10 (7): 448–450.

32. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161 (4): 1109–114.

33. Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ, Spragg RG. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: frequency in a respiratory intensive care unit. JAMA. 1981; 246: 1422–424.

34. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. JAMA. 1995; 274: 335–37.

35. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. Chest. 1997; 111: 661–64.

36. Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. Thromb Haemost. 2009; 101 (1): 139–44.

37. De A, Roy P, Garg VK, Pandey NK. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010; 21 (1): 57–61.

38. Zhang C, Zeng W, Zhou H, Zheng BX, Cheng JC, Li XY, Jiang YP, Jiang LD, Li XJ. The efficacy of intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in medical critically ill patients [in Chinese]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2011; 23: 563–65.

39. Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC, et al. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. Surg Neurol. 1989; 32: 285–88.

40. Wautrecht JC, Macquaire V, Vandesteene A, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients with brain tumors: a controlled, randomized study comparing graded compression stockings alone and with intermittent sequential compression. Correlation with pre and postoperative fibrinolysis. Preliminary results. Int Angiol. 1996; 15 (3 Suppl 1): 5–10.

41. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia JF, Mottier D, Oger E; VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology. 2005; 65 (6): 865–69.

42. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest 2008; 134: 237–49.

43. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, Baigent C. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005; 9 (49): 1–76.

44. Barrera LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales Uribe CH. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Mar 28; 3: CD008303.

45. Blaivas M. Ultrasound in the detection of venous thromboembolism. Crit Care Med. 2007; 35 (5): S224–34.

46. Kory PD, Pellecchia CM, Shiloh AL, May PH, DiBello C, Koenig S. Accuracy of ultrasonography performed by critical care physicians for the diagnosis of DVT. Chest. 2011; 139: 538–42.

47. Dermody M, Alessi-Chinetti J, Iafrati M, Estes JM. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, non-ambulatory neurosurgical patients. J Vasc Surg. 2011; 53:1309–315.

48. Azarbal A, Rowell S, Lewis J, Urankar R, Moseley S, BA, Landry G, Moneta G. Duplex ultrasound screening detects high rates of deep vein thromboses in critically ill trauma patients. J Vasc Surg. 2011; 54:743–48

49. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2013; 32 (2):111– 259.

50. Frommer M, Baker AB, Currie K, Fletcher J, Gallus A, Goldsworthy S, et al. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals. National Health and Medical Research Council; 2009.

51. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman, Akl EA et al. Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2) (Suppl): 53S–70S.

52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336 (7650): 924 - 926.

53. Lacherade JC, Cook D, Heyland D, Chrusch C, Brochard L, Brun-Buisson C, French and Canadian ICU Directors Groups. Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: A Franco-Canadian cross-sectional study. J Crit Care. 2003; 18: 228–37.

54. Robertson MS, Nichol AD, Higgins AM, Bailey MJ, Presneill JJ, Cooper DJ, et al., The Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; ANZICS CTG. Venous thromboembolism prophylaxis in the critically ill: A point prevalence survey of current practice in Australian and New Zealand intensive care units. Crit Care Resusc. 2010; 12: 9–15.

55. Schaden E, Metnitz PG, Pfanner G, Heil S, Pernerstorfer T, Perger P, et al. Coagulation Day 2010: An Austrian survey on the routine of thromboprophylaxis in intensive care. Intensive Care Med 2012; 38: 984–90.

56. García-Olivares P., Guerrero JE., Tomey MJ. Hernangómez AM., Stanescu DO. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente crítico: aproximación a la práctica clínica en la Comunidad de Madrid. Med Intensiva. 2013.

57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818–29.

58. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. The APACHE II prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalised adults. Chest 1991; 100: 1619–36.

59. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related problems of the European Society of Intensive care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22: 707–10.

60. Decousus H et al (IMPROVE Investigators). Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest 2011; 139 (1): 69–79.

61. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon. 2005. Feb-Mar; 51(2-3): 70–8.

62. Sud S, Mittmann N, Cook DJ, Geerts W, Chan B, Dodek P, Gould MK, Guyatt G, Arabi Y and Fowler RA. Screening and Prevention of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients A Decision Analysis and Economic Evaluation. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:1289–98.

63. Hernández AM, Garrido LF, López MS. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Pública Med. 2000. 42(2):144–54.

64. Robledo J. Población de estudio y muestreo en la investigación epidemiológica. Nure Investigación, nº10, Noviembre 2004.

65. Clagett GP, Anderson Jr FA, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. Chest 1992; 102 (4 suppl): 391S–407S.

66. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin Thromboprophylaxis in Medical-Surgical Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Crit Care Med 2013 Jun 18. [Epubahead of print].

67. Ho KM, Tang AJ. Stratified Meta-Analysis of Intermittent Pneumatic Compression to the Lower Limbs to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. Circulation 2013; 128 (9): 1003–20.

68. Ho KM, Chavan S, Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxisand mortality in critically ill patients: A multicenter registry study. Chest. 2011; 140: 1436–446.

69. Tooher R, Middleton, Pham C, Fitridge R, Rowe S, Babidge W, Maddern G. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. Ann Surg 2005; 241: 397–415.

70. Lau BD, Haut ER. Practices to prevent venous thromboembolism: a brief review. BMJ Qual Saf 2014; 23:187–195.

71. Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, Emed J, Tagalakis V, Roussin A, Geerts W. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 16; 7: CD008201.

72. Boddi M, Barbani F, Abbate R, et al. Reduction in deep vein thrombosis incidence in intensive care after a clinician education program. J Thromb Haemost. 2010; 8: 121–8.

73. Arnold D, Donahoe L, Clarke F, et al. Bleeding during critical illness: A prospective cohort study using a new measurement tool. Clin Invest Med. 2007; 30 (2): 93–102

74. Lauzier F, Arnold DM, Rabbat Ch, Heels-Ansdell D, Zarychansky R, Dodek P, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. Intensive Care Med 2013; 39: 2135–143.

75. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Silva MA, Donovan JL, Roy T, et al. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically illpatients. Clin Ther. 2007; 28: 2395–405.

76. Ribic Ch, Lim W, Cook D, Crowther M. MD. Low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: A systematic review. J Crit Care 2009; 24: 197–205.

77. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, Meijers J, Vroom MB, Buoller HR, et al. Bioavailability of subcutaneous low molecular-weight heparin to patients on vasopressors. Lancet.2002; 359: 849–50.

78. Rommers MK, van der Lely N, Egberts TC, van den Bemt PM. Anti-xa activity after subcutaneous administration of dalteparinin ICU patients with and without subcutaneous edema: A pilotstudy. Crit Care. 2006; 10:R93.

79. Robinson S, Zincuk A, Strom T, Larsen TB, Rasmussen B, Toft P. Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: Double-blinded, randomised clinical trial. Crit Care.2010; 14:R41.

80. Levi M. Adequate thromboprophylaxis in critically ill patients. Crit Care. 2010; 14: 142.

81. Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor Xa inhibition: Correlation between the plasma levels of anti-xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. Haemostasis.1993; 23:89–98.

82. Malinosk D, Jafari F, Ewing T, Ardary C, Conniff H, Baje M,et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. J Trauma.2010; 68:874–80.

83. Vignon Ph, Dequin PF, Renault A, et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. Intensive Care Med. 2013; 39: 872–80.

84. Arabi YM, Khedr M, Dara SI, Dhar GS, Bhat SA, Tamim HM, Afesh LY. Use of Intermittent Pneumatic Compression and Not Graduated Compression Stockings Is Associated With Lower Incident VTE in Critically Ill Patients: A Multiple Propensity Scores Adjusted Analysis. Chest. 2013 Jul 1; 144 (1): 152–59.

85. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009 Jun 6; 373 (9679):1958–965.

86. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. CLOTS (Clots in Legs or stockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet 2013, 382: 516–24.

87. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. Cochrane Data base Syst Rev. 2008; 4:CD005258.

88. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Tsolakis IA, et al. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE. Int Angiol. 2011; 30:115–22.